

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

GUILHERME AUGUSTTO COSTA DAMASIO

AVALIAÇÃO DA DETECÇÃO DE VÍRUS RESPIRATÓRIOS EM
PACIENTES HOSPITALIZADOS COM E SEM NOTIFICAÇÃO PARA
SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE

CURITIBA
2014

GUILHERME AUGUSTTO COSTA DAMASIO

AVALIAÇÃO DA DETECÇÃO DE VÍRUS RESPIRATÓRIOS EM
PACIENTES HOSPITALIZADOS COM E SEM NOTIFICAÇÃO PARA
SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Microbiologia, Parasitologia e Patologia, no Curso de Pós-Graduação em Microbiologia, Parasitologia e Patologia, Setor de Ciências Biológicas, da Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Profª. Dra. Sonia Mara Raboni

CURITIBA
2014

Universidade Federal do Paraná
Sistema de Bibliotecas

Damasio, Guilherme Augustto Costa

Avaliação da detecção de vírus respiratórios em pacientes hospitalizados com e sem notificação para síndrome respiratória aguda grave. / Guilherme Augustto Costa Damasio. – Curitiba, 2014.
71 f.: il. ; 30cm.

Orientadora: Sonia Mara Raboni

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Microbiologia, Parasitologia e Patologia.

1. Síndrome respiratória aguda grave 2. Virologia 3. Vigilância epidemiológica I. Título II. Raboni, Sonia Mara III. Universidade Federal do Paraná. Setor de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Microbiologia, Parasitologia e Patologia.

CDD (20. ed.) 616.0194



Ministério da Educação
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SETOR DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
Departamento de Patologia Básica
Pós-graduação em Microbiologia, Parasitologia e Patologia.

TERMO DE APROVAÇÃO

**“AVALIAÇÃO DA DETECÇÃO DE VÍRUS RESPIRATÓRIOS EM
PACIENTES HOSPITALIZADOS COM E SEM NOTIFICAÇÃO PARA
SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE”**

Por

GUILHERME AUGUSTO COSTA DAMÁSIO

**Tese aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de
Mestre no Curso de Pós-Graduação em Microbiologia,
Parasitologia e Patologia, pela Comissão formada pelos
professores:**

Prof.ª. Dr.ª. Sonia Mara Raboni (presidente)

Prof.ª. Dr.ª. Fernanda Edna Araújo Moura

Prof. Dr. Felipe Tuon

Curitiba, 29 de outubro de 2014.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, ao amor da minha vida, companheiro de todas as horas (fáceis e difíceis), por todo o apoio, amor e dedicação nessa fase tão difícil da minha vida. Foi preciso de tudo um pouco, mas, principalmente muita compreensão e paciência. No entanto, sempre disposto a encarar comigo todas as adversidades. Te amo muito!

À minha família, por todo o amor e ajuda (de todo tipo possível), principalmente minha mãe Maria Julia Costa Damasio, por ter passado horas conferindo tabelas e planilhas até tarde da noite comigo, sempre com muita paciência.

Aos amigos e colegas de todas as horas também pela imensa paciência para aguentar minhas constantes alterações de humor.

Aos alunos de Medicina: Hygor, Heloísa e Jaqueline, por toda a ajuda na coleta de dados e revisão de infinitos prontuários. Sem eles não terminaria de fazer tudo que precisava.

Gostaria de agradecer especialmente à minha orientadora, Profa. Dra. Sonia Raboni, por ter me aceitado como seu aluno e também por toda a confiança em mim depositada apesar de todas as circunstâncias. Sem ela não teria chegado até aqui.

Por último, mas não menos importante, gostaria de agradecer aos meus colegas da Biometrix por toda a compreensão e apoio durante os momentos em que precisei me ausentar para que pudesse concluir meu mestrado. Especialmente meu gestor, Marcelo Mion. Muito obrigado!

“Never forget what you are, for surely the world will not. Make it your strength. Then it can never be your weakness. Armor yourself in it, and it will never be used to hurt you.”

(Tyrion Lannister – A song of ice and fire)

RESUMO

As infecções do trato respiratório (ITR) possuem etiologias distintas e variam de processos agudos como bronquites e pneumonias, podendo agravar condições crônicas como asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). O Serviço de Epidemiologia Hospitalar do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná implantou como rotina, desde a pandemia por influenza em 2009, o sistema de notificação de casos de pacientes com síndrome respiratória aguda grave (SRAG). Dada a importância das diferentes infecções respiratórias já mencionadas, bem como a significativa interferência dessas na qualidade de vida dos pacientes, afetando questões cruciais como morbimortalidade, é importante que sejam realizados trabalhos de vigilância epidemiológica e acompanhamento de todos os casos suspeitos de pacientes hospitalizados com infecções respiratórias apresentando ou não SRAG. O presente estudo teve como objetivo avaliar a detecção de vírus respiratórios em pacientes hospitalizados com e sem notificação para SRAG no período de 1 ano, constituindo um estudo analítico, observacional, transversal com coleta retrospectiva de dados. Os resultados mostraram que houve menor frequência de febre (55,3%), tosse (63,4%), maior percentual de pacientes imunossuprimidos (35% vs. 12,3%) e de relato de tabagismo (17,9% vs. 3,8%) nos indivíduos não notificados, além da diferença entre os padrões radiológicos nos 2 grupos. O grupo não notificado apresentou também uma maior frequência de internamento em UTI, maior tempo de internação, bem como maior taxa de fatalidade. Houve mudança no padrão de vírus respiratórios encontrados, sendo rinovírus o mais frequente no grupo não notificado e o vírus sincicial respiratório no outro. No entanto o local de internação mais comum foi o serviço de emergência pediátrica em ambos. No total, 40 casos de SRAG não foram notificados pelo Serviço de Epidemiologia do hospital dentre todos os pacientes investigados e que foram submetidos à coleta com material encaminhado para o Laboratório de Virologia, o que representou 32,5% dos casos. A não notificação de tais casos provavelmente foi decorrente do não preenchimento de todos os critérios de SRAG, por falta de informação clínica. Portanto, necessita-se de total comunicação entre os serviços compreendendo as unidades de internação, o laboratório de virologia e o Serviço de Epidemiologia para que seja feita a identificação de todos os casos de SRAG atendidos dentro da instituição, possibilitando a notificação destes aos órgãos competentes, permitindo a adoção de medidas de controle sobre tais infecções.

Palavras-chave: SRAG, ITR, vírus respiratórios, virologia, vigilância epidemiológica.

ABSTRACT

Respiratory tract infections (RTI) present distinct etiologies and vary from acute processes, such as bronchitis and pneumonias, and could impair chronic conditions like asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The Hospital Epidemiology Division, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, has by routine, since the 2009 influenza pandemics, a notification system of all acute respiratory distress syndrome (ARDS) cases. Given the already mentioned importance of the various respiratory infections, as well as the significant interference of those infections on the patient quality of life, affecting crucial issues like morbimortality, it is important the epidemiologic vigilance and follow up of all inpatient with respiratory tract infections, whether or not presenting ARDS. The present study aimed to evaluate the detection of respiratory viruses in hospitalized patients with and without notification to ARDS over 1-year period, constituting an analytical, observational, cross-sectional study with retrospective data collection. The results showed that there were lower frequency of fever (55.3%), cough (63.4%), higher percentage of immunosuppressed patients (35% vs. 12.3%) and higher reporting of smoking (17.9% vs. 3.8%) in subjects not reported, in addition the difference among radiological patterns in the two groups. The not reported group had also an increased frequency of ICU hospitalization, longer hospital stays and higher fatality rate. There was a change in the pattern of respiratory viruses found, rhinovirus being more frequent in the not notified group and respiratory syncytial virus in the other. However, the most common setting of hospitalization was the pediatric emergency service in both. In total, 40 cases of ARDS have not been notified by the Hospital Epidemiology Division among all patients investigated, of which samples were drawn and the material sent to the Virology Laboratory, which represented 32.5% of cases. Failure to notify such cases was probably due to the failure to fulfill all the criteria for ARDS, for absence of clinical information. Thus, it requires total communication among the services comprising the inpatient units, the Virology Laboratory and Epidemiology Division to identify all cases of ARDS found within the institution, enabling the notification to the competent agencies allowing the adoption of control measures.

Key words: ARDS, RTI, respiratory viruses, virology, epidemiologic vigilance.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - AMOSTRAGEM DOS BANCOS DE DADOS ANALISADOS.....	30
FIGURA 2 - PORCENTAGEM DE SINTOMAS APRESENTADOS PELOS PACIENTES NOTIFICADOS COMO SRAG – SERVIÇO DE EPIDEMIOLOGIA HOSPITALAR.....	32
FIGURA 3 - PADRÕES DE RADIOGRAFIA DE TÓRAX MAIS FREQUENTEMENTE ENCONTRADOS NOS PACIENTES NOTIFICADOS COMO SRAG – SERVIÇO DE EPIDEMIOLOGIA HOSPITALAR.....	33
FIGURA 4 - PORCENTAGEM DAS COMORBIDADES RELATADAS NO GRUPO NOTIFICADO COMO SRAG – SERVIÇO DE EPIDEMIOLOGIA HOSPITALAR.....	34
FIGURA 5 - SUPORTE VENTILATÓRIO EM PACIENTES NOTIFICADOS COM SRAG – SERVIÇO DE EPIDEMIOLOGIA HOSPITALAR.....	35
FIGURA 6 - PORCENTAGEM DE VÍRUS RESPIRATÓRIOS ENCONTRADOS NAS 131 AMOSTRAS POSITIVAS DE PACIENTES NOTIFICADOS COMO SRAG – SERVIÇO DE EPIDEMIOLOGIA HOSPITALAR.....	36
FIGURA 7 - PORCENTAGEM DOS SINTOMAS MAIS FREQUENTEMENTE APRESENTADOS PELOS PACIENTES NÃO NOTIFICADOS COMO SRAG.....	37
FIGURA 8 - PADRÕES DE RADIOGRAFIA DE TÓRAX MAIS FREQUENTES NO GRUPO DE PACIENTES NÃO NOTIFICADOS COMO SRAG.....	37

FIGURA 9 - PORCENTAGEM DAS COMORBIDADES MAIS FREQUENTEMENTE RELATADAS EM PACIENTES NÃO NOTIFICADOS COMO SRAG.....	38
---	----

FIGURA 10 - SUPORTE VENTILATÓRIO EM PACIENTES NÃO NOTIFICADOS COMO SRAG.....	39
--	----

FIGURA 11 - PORCENTAGEM DOS PRINCIPAIS VÍRUS RESPIRATÓRIOS ENCONTRADOS NAS 65 AMOSTRAS POSITIVAS DE PACIENTES NÃO NOTIFICADOS COMO SRAG.....	40
--	----

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - DISTRIBUIÇÕES DOS SINAIS E SINTOMAS DOS PACIENTES NOTIFICADOS E NÃO NOTIFICADOS COMO SRAG.....	41
TABELA 2 - DISTRIBUIÇÕES DAS COMORBIDADES ENCONTRADAS NOS PACIENTES NOTIFICADOS E NÃO NOTIFICADOS COMO SRAG.....	42
TABELA 3 - DISTRIBUIÇÕES DOS PADRÕES DE RADIOGRAFIA DE TÓRAX ENCONTRADOS NOS PACIENTES NOTIFICADOS E NÃO NOTIFICADOS COMO SRAG.....	43
TABELA 4 - INDICAÇÃO DE UTI E GRAVIDADE DA INFECÇÃO NOS PACIENTES NOTIFICADOS E NÃO NOTIFICADOS COMO SRAG.....	44
TABELA 5 - DISTRIBUIÇÕES DOS VÍRUS RESPIRATÓRIOS ENCONTRADOS NOS PACIENTES NOTIFICADOS E NÃO NOTIFICADOS COMO SRAG.....	45
TABELA 6 - DISTRIBUIÇÕES DOS VÍRUS RESPIRATÓRIOS ENCONTRADOS POR FAIXA ETÁRIA NOS PACIENTES NOTIFICADOS E NÃO NOTIFICADOS COMO SRAG.....	45

LISTA DE SIGLAS

AdV ou HAdV	– Adenovírus humano
BoV ou HBoV	– Bocavírus humano
CoV ou HCoV	– Coronavírus humano
EV	– Enterovírus
FLUA	– Influenza A
FLUA H1N1pdm	– Influenza A H1N1 pandêmico
FLUB	– Influenza B
H	– Hemaglutinina
HMPV	– Metapneumovírus humano
HRV	– Rinovírus humano
IRA	– Infecção respiratória aguda
IRAG	– Infecção respiratória aguda grave
ITR	– Infecção do trato respiratório
LACEN/PR	– Laboratório Central do Estado do Paraná
MERS	– Middle East respiratory syndrome
N	– Neuraminidase
OMS	– Organização Mundial da Saúde
PIV ou HPIV	– Parainfluenza humano
SE	– Semana epidemiológica
SG	– Síndrome gripal
SIH	– Sistema de Informações Hospitalares
SIVEP GRIPE	– Sistema de Vigilância Epidemiológica da Gripe
SNVE	– Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica
SpO2	– Saturação de Oxigênio
SRAG	– Síndrome respiratória aguda grave
VR	– Vírus respiratórios
VSR	– Vírus sincicial respiratório

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	15
2.1 SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE	15
2.1.1 Histórico e relevância	15
2.1.2 Definição de caso e epidemiologia, Manual do Ministério da Saúde (2013).....	16
2.1.3 Vigilância epidemiológica (Serviço de Epidemiologia Hospitalar)	17
2.2 VÍRUS RESPIRATÓRIOS	18
3 JUSTIFICATIVA	27
4 OBJETIVOS	28
4.1 OBJETIVO GERAL.....	28
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	28
5 MATERIAL E MÉTODOS	29
5.1 TIPO DE ESTUDO	29
5.2 CASUÍSTICA.....	29
5.3 MÉTODOS	29
5.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	30
6 RESULTADOS	32
6.1 PACIENTES NOTIFICADOS COMO SRAG	32
6.2 PACIENTES NÃO NOTIFICADOS COMO SRAG.....	36
6.3 COMPARATIVO ENTRE OS PACIENTES NOTIFICADOS E NÃO NOTIFICADOS.....	40
7 DISCUSSÃO	47
8 CONCLUSÕES.....	52
9 PERSPECTIVAS	53
REFERÊNCIAS.....	54
ANEXOS.....	62

1 INTRODUÇÃO

As infecções do trato respiratório (ITR) são doenças que acometem as vias aéreas superiores e inferiores, como por exemplo, nariz, cavidades paranasais, faringe, laringe, brônquios e pulmões. Elas variam de processos agudos como bronquites e pneumonias, podendo agravar condições crônicas como asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (WHO, 2013).

Kurai *et al.* (2013), revisaram sistematicamente associações entre vírus respiratórios com o quadro de asma e/ou DPOC e a significância das infecções virais bem como seus efeitos no curso clínico. Os autores relataram que o rinovírus humano e o vírus sincicial respiratório são as principais causas de exacerbação dos sintomas tanto em pacientes com asma como DPOC. Esses pacientes tendem a apresentar sintomas respiratórios mais persistentes ou severos e ainda uma diminuição da função pulmonar, associados a um aumento da mortalidade.

Um dos vírus respiratórios que adquiriu destaque nos últimos anos é o vírus influenza A (FLUA). Esse vírus pertence à família *Orthomyxoviridae* e sua emergência nas pandemias de influenza na população humana ocorre quando novos subtipos virais ou variantes produzidas por recombinação genética dos vírus sazonais acometem o indivíduo e conseguem fazer uma disseminação inter-humana. Tal recombinação geralmente envolve troca de segmentos genéticos do RNA viral, criando um novo vírus que expressa um gene da hemaglutinina (HA) e/ou da neuraminidase (NA) que anteriormente não era detectado em humanos. Três pandemias do vírus da influenza A ocorreram no século XX, cada uma causada por um vírus com uma proteína HA antigenicamente distinta. A primeira, conhecida como gripe espanhola, ocorreu em 1918-1919 (H1N1) apresentando altas taxas de mortalidade (MORENS *et al.*, 2010). A gripe asiática surgiu em 1957 (H2N2), seguida pelo vírus de Hong Kong (H3N2) em 1967 (KILBOURNE *et al.*, 2006). Em 2009, um novo vírus H1N1, de origem suína (H1N1pdm) foi primeiramente detectado no México e rapidamente se espalhou para todas as regiões do mundo, sendo a primeira influenza pandêmica do século XXI (LE *et al.*, 2013). Raboni *et al.* (2011), realizaram um estudo no qual dados de 171 pacientes, examinados em período de 16 semanas durante a pandemia, foram analisados. Desses pacientes, 39% foram positivos para o novo vírus pandêmico. Entre os infectados, dados epidemiológicos apresentaram-se estatisticamente diferentes quando comparados com

outros vírus respiratórios comunitários (VRC), mostrando alta mortalidade em pacientes com o vírus H1N1pdm (35%).

A influenza sazonal ocorre devido ao acúmulo de mutações pontuais que levam a alterações antigênicas menores e representa maiores riscos para os idosos, crianças jovens e pessoas com doenças crônicas; enquanto infecções em adultos jovens e saudáveis tipicamente tem uma duração inferior a duas semanas. Por outro lado, a influenza pandêmica, ocasionada pela introdução de uma nova variante viral na comunidade pode representar uma carga maior de doença severa mesmo em adultos jovens e saudáveis que não apresentem imunidade prévia ao patógeno. Exames histológicos de amostras de pulmão de pacientes infectados com vírus H1N1 de 1918 e o H5N1 revelaram extravasamento alveolar, destruição do epitélio celular respiratório, edema, hiperplasia e desenvolvimento de um quadro de síndrome respiratória aguda grave (SRAG) (BASKIN *et al.*, 2009; DE JONG *et al.*, 2006; KORTEWEG *et al.*, 2008; MORENS *et al.*, 2008; YU *et al.*, 2008).

Outros vírus também são frequentemente presentes em infecções respiratórias como, por exemplo, os vírus respiratórios adquiridos na comunidade (VRC), que incluem o vírus sincicial respiratório (RSV), vírus da influenza B (FLUB), adenovírus (AdV), rinovírus (RHV), coronavírus (CoV), vírus da parainfluenza (PIV), metapneumovírus humano (hMPV) (VAN DEN HOOGEN *et al.*, 2001), coronavírus (CoV HK1 e NL63) (FOUCHIER *et al.*, 2004; WOO *et al.*, 2005) e bocavírus (BoV) (ALLANDER *et al.*, 2005), todos são considerados importantes causas de morbidade e mortalidade em pacientes pediátricos, idosos e imunossuprimidos.

O Serviço de Epidemiologia Hospitalar do HC-UFPR implantou como rotina, desde a pandemia de 2009, o sistema de notificação de casos que contemplem os critérios de enquadramento de pacientes com SRAG, atuando como unidade sentinela. Tais critérios incluem os pacientes hospitalizados com história de febre (aferida ou não), presença de pelo menos um sintoma de quadro respiratório (tosse, dispneia, esforço respiratório, entre outros.) e saturação de oxigênio menor que 95%. Estes pacientes usualmente estão internados nas Unidades de Emergência (Centro de Terapia Intensiva – CTI, Centro de Terapia Semi-Intensiva – CTSI e Pronto atendimento – PA).

Paralelamente à investigação dos casos de SRAG feitos pelo Serviço de Epidemiologia, um quantitativo grande de amostras de secreções respiratórias é encaminhado ao laboratório de virologia para a investigação de vírus respiratórios. Tais

amostras provêm das outras unidades de internação do hospital, como enfermarias pediátricas e de pacientes imunossuprimidos.

Dada a importância das diferentes infecções respiratórias já mencionadas, bem como a significativa interferência dessas na qualidade de vida dos pacientes, afetando questões cruciais como morbidade e mortalidade, é de suma importância que sejam realizados trabalhos de vigilância epidemiológica e acompanhamento de todos os casos suspeitos de pacientes hospitalizados com infecções respiratórias apresentando ou não SRAG.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE

2.1.1 Histórico e relevância

A SRAG passou a ser uma preocupação global a partir de fevereiro de 2003, quando a China informou a Organização Mundial de Saúde (OMS) sobre 305 casos de pneumonia atípica que ocorreram na Província de Guangdong. Até julho de 2003, quando a pandemia foi considerada contida, foram infectados 8.096 pacientes em 30 países com 774 óbitos (9,5%). O agente causador desse surto foi, até então, um tipo desconhecido de coronavírus, o qual posteriormente ficou conhecido como SARS-coronavírus (SARS-CoV) (CHENG *et al.*, 2013).

Em junho de 2009, a OMS declarou a ocorrência de uma nova pandemia, a qual foi causada pelo vírus FLUA H1N1pdm. Os primeiros casos comprovados surgiram no México em março de 2009 e o vírus foi considerado em fase pós-pandemia em agosto de 2010. Mais de 214 países tiveram casos confirmados de infecção pelo FLUA H1N1 e nos Estados Unidos, no período de abril de 2009 a abril de 2010, ocorreram cerca de 61 milhões de casos sendo que aproximadamente 12.470 pacientes infectados morreram (SHRESTHA *et al.*, 2011).

Com a emergência de novos vírus respiratórios e a relação dos mesmos com casos graves de SRAG e pandemias como a de 2009, aumentou-se a preocupação com o reconhecimento de situações de infecção por esses vírus emergentes. Nos últimos dez anos a vigilância e caracterização de casos de SRAG passou a ser mais rigorosa na tentativa de identificar a emergência de novos vírus com potencial pandêmico ou a circulação de vírus emergentes. Isso para que se esteja atento ao aparecimento de vírus emergentes, permitindo uma intervenção precoce com o objetivo de evitar sua disseminação.

Nesse contexto, após a pandemia causada pelo FLUA H1N1pdm em 2009, um sistema de vigilância ativo para a detecção de vírus respiratórios em pacientes com SRAG foi implantado em hospitais de referência, entre eles no HC-UFPR, cabendo ao Laboratório de Virologia realizar a investigação etiológica de todos esses casos hospitalizados, assim como ao Laboratório Central do Estado do Paraná (LACEN-PR) a

caracterização genética dos FLUA detectados nestas amostras. Além disso, foi decidido ampliar a rede de monitoramento das infecções respiratórias virais em pacientes ambulatoriais para outras regiões do Estado do Paraná e a detecção viral, nestes casos, é realizada pelo LACEN/PR. As informações coletadas por ambos os laboratórios têm contribuído para analisar o impacto dos vírus respiratórios na saúde da população, bem como, a distribuição sazonal destas infecções, o que tem permitido a introdução de medidas para prevenir a disseminação desses patógenos.

2.1.2 Definição de caso de SRAG e dados epidemiológicos do Brasil, Manual do Ministério da Saúde (2013)

O Serviço de Epidemiologia do HC/UFPR realiza, desde a pandemia do vírus influenza A H1N1pdm de 2009, a vigilância epidemiológica e faz a notificação de casos que contemplem os critérios de enquadramento de pacientes com SRAG.

Tais critérios incluem indivíduo portador de síndrome gripal, somado a presença de sinais de gravidade. Entre estes: dispneia, saturação de oxigênio arterial (SpO₂) <95% em ar ambiente, sinais de desconforto respiratório ou aumento da frequência respiratória, piora nas condições clínicas de doença de base e hipotensão em relação à pressão arterial habitual do paciente. Em crianças, também deve-se observar sinais de insuficiência respiratória, como batimentos de asa de nariz, cianose, tiragem intercostal, desidratação e inapetência. O quadro clínico pode ainda vir acompanhado de alterações laboratoriais (leucocitose, leucopenia ou neutrofilia) e radiológicas (radiografia de tórax com infiltrado intersticial localizado ou difuso ou presença de área de condensação).

A síndrome gripal, condição necessária para o diagnóstico de SRAG, se define pela presença de febre de início súbito aferida ou referida, acompanhada de tosse ou dor de garganta e cefaleia ou mialgia ou artralgia. Em crianças com menos de dois anos de idade, considera-se também como caso de síndrome gripal se apresentar febre de início súbito aferida ou referida e sintomas respiratórios (tosse, coriza e obstrução nasal), na ausência de outro diagnóstico específico.

Em 2012, no Brasil, o total de casos acumulados de SRAG da semana epidemiológica 01 até 36, referente ao período de 01/01/2012 a 08/09/2012, foi de 17.318. Na semana epidemiológica 26/2012 registrou-se o maior número de casos graves no período. Do total de casos de SRAG internados, a influenza foi responsável

por 21% (3.706/17.318) e destes, 68% (2.522/3.706) foram pelo vírus pós-pandêmico A H1N1pdm. As regiões que acumularam o maior número de casos registrados no período foram as do Sul e Sudeste, com 58% (10.030) e 35% (6.000) dos casos, respectivamente.

No mesmo ano, o total de óbitos por SRAG da semana epidemiológica 01 até 36, referente ao período de 01/01/2012 a 08/09/2012, foi de 1.549. Na semana epidemiológica 25/2012 registrou-se o maior número de óbitos no período. Do total de óbitos por SRAG, 51% (789/1.549) eram do sexo masculino e a mediana de idade foi de 46 anos (intervalo 0 a 99 anos). Entre os pacientes que foram a óbito, 56% possuía ao menos uma comorbidade registrada. Do total de óbitos por SRAG, a influenza foi responsável por 26% (406/1.549) e destes, 81% (330/406) foram pelo vírus pós-pandêmico A H1N1pdm. Também nos casos de óbitos, as regiões brasileiras que acumularam maior número de casos foram o Sul e o Sudeste, com 45% e 43%, respectivamente. A taxa de mortalidade por SRAG calculada no período foi de 0,81/100.000 habitantes.

2.1.3 Vigilância epidemiológica (Serviço de Epidemiologia Hospitalar)

A expressão “vigilância epidemiológica” data dos anos 50 do século passado, com significado original de observação sistemática e ativa dos casos suspeitos e confirmados de doenças transmissíveis. No Brasil, a Campanha de Erradicação da Varíola, de 1966 a 1973, foi um marco para a posterior organização da notificação semanal de algumas doenças selecionadas, em 1969. Tal processo fundamentou a consolidação de bases técnicas e operacionais que permitiram o futuro desenvolvimento de ações de grande impacto no controle de doenças. Em 1975, o Ministério da Saúde por fim institui o Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica, SNVE, vigente atualmente. Todo o processo se baseia na máxima “informação para a ação”. A coleta de dados se dá em todos os níveis de atuação do sistema de saúde e depende da qualidade com que o dado é gerado. A partir de fontes confiáveis pode-se acompanhar as tendências de doenças e agravos, permitindo a organização de ações concretadas no sentido de proteção da saúde da população.

A vigilância nacional da influenza, atualmente, organiza-se em quatro frentes: Vigilância Sentinela da Influenza para Síndrome Gripal (SG) e Síndrome Respiratória

Aguda Grave (SRAG) em Unidade de Terapia Intensiva; Vigilância Universal de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) de casos hospitalizados e óbitos por SRAG; monitoramento de hospitalização (SIH) e mortalidade (SIM) pelos códigos J09 ao J18 do CID 10; e investigação de surtos, óbitos e eventos incomuns suspeitos para influenza.

O principal objetivo da Vigilância Sentinela da influenza é a identificação, por critérios clínicos e laboratoriais, dos vírus influenza circulantes e de outros vírus respiratórios. A partir do conhecimento e análises desses vírus é possível adequar a vacina influenza sazonal para o Brasil, isolar espécimes virais e encaminhar ao Centro Colaborador de Influenza para as Américas da OMS, identificar vírus respiratórios de acordo com a patogenicidade e virulência em cada período sazonal visando orientação terapêutica e identificar de forma precoce um novo subtipo viral.

Com o objetivo de fortalecer a Vigilância Epidemiológica da influenza, foram definidos em cada Unidade Federada do Brasil sítios sentinelas para identificação e notificação de SG e SRAG. Tais sítios têm metas definidas. Para a SG a Unidade deve: realizar no mínimo 80% de notificação e coleta de material por Semana Epidemiológica (SE); alimentar semanalmente o sistema de notificação; e informar a proporção de atendimentos por SG em relação ao total de atendimentos no serviço semanalmente. Para a SRAG a Unidade deve: notificar no mínimo 80% dos casos de SRAG internados na UTI da Unidade Sentinela, com devida coleta de amostra e envio ao LACEN; alimentar semanalmente o sistema de notificação; e ter amostra coletada de um mínimo de 80% das notificações. No entanto, nem toda a unidade sentinela possui UTI.

2.2 VÍRUS RESPIRATÓRIOS

Nos últimos anos, as ITR têm sido globalmente associadas com doenças agudas e que afetam todas as faixas etárias, contribuindo para uma alta taxa de morbidade e mortalidade, especialmente entre os indivíduos com faixas etárias mais extremas e em pacientes imunocomprometidos (COYLE *et al.*, 2004; SHEK & LEE, 2003). Estas infecções são causadas por uma variedade de microrganismos, principalmente patógenos virais.

Os vírus respiratórios (VR) têm um papel importante na etiologia da pneumonia adquirida na comunidade em adultos, sendo também os principais agentes envolvidos

na exacerbação da DPOC e na asma, que são responsáveis por um número significativo de consultas e hospitalizações (DAUBIN *et al.*, 2006). Em pacientes pediátricos, as infecções por VR são as principais causas de morbidade, resultando em altos gastos para a família e a sociedade (LAMBERT *et al.*, 2008; QUAN *et al.*, 2007). Estas infecções são responsáveis por 1 a 3% da mortalidade entre crianças menores de 5 anos de idade em países industrializados e de 10 a 15% em países em desenvolvimento (QUAN *et al.*, 2007). Tanto em crianças, como em pacientes idosos e imunocomprometidos, os VR podem causar sérias infecções clínicas, como crupe, bronquiolite e pneumonia, que muitas vezes requerem internação hospitalar (SYRMIS *et al.*, 2004).

Os agentes etiológicos virais mais frequentes envolvidos com as ITR são: o vírus FLUA e FLUB; o AdV; o VSR; o HRV e o PIV tipos 1, 2, 3, 4A e 4B. Estes vírus são responsáveis por diversas manifestações clínicas que incluem elevado comprometimento do trato respiratório inferior (SYRMIS *et al.*, 2004). Mais recentemente, novos agentes etiológicos têm sido associados com infecções respiratórias, tais como o HMPV tipo A e B, o 229E HCoV, o HBoV, poliomavírus e parechovírus humano (HPeV) (COYLE *et al.*, 2004).

O VSR é um vírus envelopado com um genoma de RNA de fita simples, linear, de polaridade negativa, não segmentado e de aproximadamente 15 Kbp (15.222 nucleotídeos) que codificam 11 proteínas (NASCIMENTO, 2006). Apresentam também três proteínas de membrana (F, G, SH), duas das quais (F e G) são as mais antigênicas, normalmente escolhidas para os ensaios de vacinas e/ou desenvolvimento de novas drogas antivirais (WERTZ *et al.*, 1987; ELANGO *et al.*, 1986).

As infecções pelo VSR têm distribuição mundial e estima-se que são responsáveis por um terço das mortes entre crianças menores de cinco anos de idade nos países em desenvolvimento (CANE, 2001). Em países com clima temperado, o VSR ocorre anualmente, principalmente entre os meses de outono e inverno, enquanto nas regiões tropicais está associado com a temporada de chuvas. Apesar de a população pediátrica ser a mais exposta à infecção, os idosos, principalmente os que vivem em centros de cuidados, mostraram ser os mais susceptíveis às infecções pelo VSR, sendo este responsável por 10 a 20% das pneumonias e 2 a 5% de mortes anualmente (WEBER *et al.*, 1998). Nos últimos anos, muitos ensaios clínicos têm sido desenvolvidos com a finalidade de estudar a incidência de VSR na população adulta. Além disso, o VSR causa e é detectado em 17% das infecções respiratórias em

pacientes com doenças cardiopulmonares, enquanto que em asmáticos e pessoas imunodeprimidas (devido à leucemia ou ao transplante de células-tronco hematopoiéticas), as taxas de incidência podem chegar a 31% (FALSEY & WALSH, 2000).

Aspectos importantes sobre as infecções respiratórias por VSR podem sugerir informações sobre a evolução e variação genética destes vírus relacionados com a infecção e a produção de imunidade nas crianças afetadas. Embora seja bem estabelecida que a infecção primária pelo VRS desencadeie uma resposta imune fraca, existem poucos dados em relação ao acompanhamento desses pacientes. O estudo de reinfecções em crianças imunodeprimidas é outra questão importante para a qual há pouca informação disponível (ARBIZA *et al.*, 2006).

Depois do VSR, o adenovírus (AdV), historicamente, tem sido considerado o segundo agente mais importante, responsável por 5% a 10% das infecções do trato respiratório inferior (FRABASILE *et al.*, 2005). No entanto, a carga real de infecções por AdV reside nas elevadas taxas de mortalidade, principalmente nas infecções hospitalares, sendo identificados em 4% a 10% das pneumonias virais, 2% a 10% das bronquiolites e em 3% a 9% das laringites (FOX *et al.*, 1969). Além disso, também são responsáveis por muitas infecções gastrointestinais pediátricas e oculares (MAUTNER *et al.*, 1995; YOLKEN *et al.*, 1982; JAWETZ, 1959).

Os AdV, família *Adenoviridae*, são vírus DNA, não envelopados de tamanho médio, com aproximadamente 90 a 100 nm de diâmetro e simetria icosaédrica. Sua fita de DNA é dupla e possui de 26 a 45 Kbp. No total, a partícula icosaédrica é composta por 13 proteínas estruturais, as quais são compostas de 252 capsômeros, sendo 240 hexons e 12 pentons. Os hexons contêm proteínas (II, VI, VIII e IX) que são responsáveis pela estabilidade e montagem da partícula viral, já as proteínas dos pentons (III e IIIa) têm a função de penetração celular e as fibras são responsáveis pela ligação do vírus com o receptor da célula. Há pelo menos oito proteínas que compõem o núcleo mantendo a integridade do genoma e participando das atividades enzimáticas (RUSSEL, 2009).

O metapneumovírus humano (HMPV) pertence a família *Paramixoviridae*, é envelopado, apresenta genoma RNA de fita simples com sentido negativo, que codifica nove proteínas. As duas principais proteínas de superfície também são chamadas F e G, e possuem as mesmas funções que aquelas no VSR (COLLINS & JR, 2007).

As infecções respiratórias causadas pelo HMPV apresentam sintomas clínicos semelhantes aos observados em outros vírus, porém, este agente só foi identificado a partir de 2001. Estudos epidemiológicos mostraram que o HMPV tem uma distribuição sazonal, coincidente com VSR, principalmente com o pico de infecção no final do inverno e início da primavera (GALIANO *et al.*, 2004; MULLINS *et al.*, 2004; PIZZORNO *et al.*, 2010). O HMPV tem sido associado a síndromes respiratórias que variam de insuficiência respiratória superior a formas graves de bronquiolite e pneumonia. Na América Latina, o primeiro relato da circulação deste vírus foi no Brasil (CUEVAS *et al.*, 2003), depois na Argentina (LAHAM *et al.*, 2004), Uruguai (MIRAZO *et al.*, 2005), Peru (GRAY *et al.*, 2006) e Chile (LUCHSINGER *et al.*, 2005) e a incidência desta infecção variou entre 1,5% e 41% (MAHALINGAM *et al.*, 2006; KÖNIG *et al.*, 2004). Estudos têm demonstrado que esse vírus tem uma distribuição semelhante ao vírus da influenza sazonal e VSR, porém, infecções pelo HMPV, são geralmente diagnosticadas um pouco mais tarde, no final do inverno e início da primavera, e podem também resultar em coinfeções (MULLINS *et al.*, 2004; VAN DEN HOOGEN *et al.*, 2004; EBIHARA *et al.*, 2005). Além disso, observou-se que diferentes genótipos do HMPV podem co-circular na população durante o mesmo ano (BOIVIN *et al.*, 2002; VIAZOV *et al.*, 2003).

Infecções pelo HMPV pode ser um importante problema de saúde pública gerando um impacto socioeconômico considerável, devido ao tempo de hospitalização das crianças infectadas (variando de 4 a 7 dias), que consequentemente resultam na ausência escolar, bem como em faltas ao trabalho de seus cuidadores (BOIVIN *et al.*, 2002; BACH *et al.*, 2004). O vírus também tem sido associado com uma mortalidade significativa em crianças prematuras e aquelas com condições médicas inconclusivas (PRINCIPI *et al.*, 2006). Alguns estudos clínicos demonstraram que 6,4% a 7,1% das crianças com infecções respiratórias que foram negativas para VSR, influenza ou adenovírus foram positivas para HMPV (BOIVIN *et al.*, 2002; PELLETIER *et al.*, 2002). Também tem sido sugerido que, como ocorre no VSR, crianças prematuras, bem como aquelas com doenças cardíacas congênitas, imunodeficientes ou com doenças pulmonares foram mais susceptíveis a infecções pelo HMPV (KAHN, 2003).

Os rinovírus humanos (HRV), primeiramente descobertos nos anos 1950, são responsáveis por mais da metade das doenças com características de resfriado e representam um custo de bilhões de dólares anualmente em visitas ao médico e faltas ao trabalho. Os HRV são tradicionalmente associados com infecções do trato respiratório

superior, otite média e sinusite. Avanços nos métodos moleculares têm aumentado o entendimento a respeito da estrutura genômica dos HRV e levaram à caracterização de três grupos geneticamente distintos, denominados grupos A, B e C, dentro do gênero *Enterovirus* e da família *Picornaviridae*. Além disso, técnicas modernas de diagnóstico, como a PCR para detecção de vírus respiratórios, facilitou a detecção desse patógeno no trato respiratório inferior, particularmente em pacientes com asma, crianças, idosos e pacientes imunocomprometidos (JACOBS *et al.*, 2013), sendo atualmente um dos vírus mais frequentemente encontrados em pacientes com infecções respiratórias agudas.

Em estudos realizados sobre a frequência de amostras positivas para rinovírus no estado de São Paulo, esse vírus foi detectado em 27,5% delas (MOREIRA *et al.*, 2011). Outro estudo semelhante detectou, também através de diagnóstico molecular, uma prevalência de 30% ao ano, na Tailândia (LINSUWANON *et al.*, 2009).

Os coronavírus humanos (HCoV) pertencem à família *Coronaviridae*, que compreende vírus de RNA envelopados, sendo historicamente conhecidos por serem frequentemente responsáveis por resfriados e outras infecções do trato respiratório superior. Mais recentemente, os HCoV têm sido envolvidos em doenças respiratórias mais severas, como bronquite, bronquiolite ou pneumonia, especialmente em crianças jovens e neonatos, idosos e pacientes imunossuprimidos. Esses vírus estão também envolvidos em infecções virais nosocomiais. Em 2002 e 2003, o surto de SARS (*severe acute respiratory syndrome*), devido ao novo coronavírus descoberto, o coronavírus associado à SARS (SARS-CoV), levou a uma nova preocupação com relação à importância clínica da família *Coronaviridae*. Esse patógeno, responsável por uma doença emergente em humanos, com alto risco de evolução para óbito; demonstra a necessidade de que são necessárias novas abordagens para o manejo destas infecções, e, primariamente, para sua prevenção. Outra característica importante dos coronavírus é sua potencial resistência ambiental, apesar da fragilidade dos vírus envelopados, apresentando a capacidade de sobreviver em diferentes condições e em diferentes tipos de superfícies e objetos. Finalmente, levando em consideração a falta de uma terapia antiviral específica, faz com que esses vírus se tornem um alvo desafiador para o desenvolvimento de meios eficientes de prevenção, desinfecção e também formas de evitar que tais agentes infecciosos se espalhem (GELLER *et al.*, 2012).

Outra infecção viral emergente que merece destaque é a síndrome respiratória do oriente médio, MERS (*Middle East respiratory syndrome*). Essa condição clínica tem como agente etiológico o MERS coronavírus (MERS-CoV) e foi pela primeira vez

relatada para a OMS em setembro de 2012. Até o dia 11 de novembro de 2013, um total de 153 casos de infecção humana, confirmados por laboratório, foi identificado e, desses casos, 42% evoluíram para óbito. Dos pacientes afetados, 63% apresentaram doença respiratória grave, 76% ainda tinham pelo menos uma condição crônica de base. Todos esses casos eram direta ou indiretamente relacionados com os países do oriente médio ou península arábica (REUSS *et al.*, 2014).

Os HPIV também pertencem à família *Paramixoviridae* e foram descobertos na década de 1950. São a segunda causa mais comum de virose respiratória na infância e se dividem em 4 sorotipos (1 a 4), sendo cada um responsável por um quadro clínico mais específico. O tipo 1 e 2 estão mais comumente relacionados a doenças como a laringotraqueobronquite, sendo o tipo 1 o mais frequentemente identificado. O tipo 3, geralmente está associado a quadros de pneumonia e bronquite e o tipo 4 é pouco identificado, isto se deve provavelmente por causar infecções mais brandas (AGUILAR *et al.*, 2000).

Poucos anos atrás, outro vírus denominado bocavírus humano (HBoV), foi associado com ITR em crianças menores de 3 anos de idade. Desde então, tem sido descrito em todo o mundo, com uma taxa de incidência de 3% a 10% de amostras positivas, podendo alcançar em alguns casos até 19% (ARNOLD *et al.*, 2006; FRY *et al.*, 2007; LONGTIN *et al.*, 2008). O HBoV, classificado no gênero *Bocavirus*, família *Parvoviridae*, foi descrito em 2005 por Allander *et al.* Vários estudos começaram a relatar a prevalência desse vírus em cerca de 2 a 5% dos pacientes pediátricos e adultos com ITR, sendo detectado em muitos casos de co-infecções com VSR, influenza e AdV (WEISSBRICH *et al.*, 2006).

No entanto, muitos estudos têm proposto que os HBoV, são apenas agentes oportunistas, e não os agentes etiológicos reais dessas infecções. Estes vírus não envelopados possuem uma cadeia simples de DNA de 5-6 Kbp, com três regiões de leitura abertas que codificam as proteínas NS, NP e VP1/VP2 (ALLANDER *et al.*, 2005).

Os parechovírus humano (HPeV) isolados em 1950 e, inicialmente, classificados como echovírus 22 e 23, foram estabelecidos por meio de análises realizadas por sequenciamento genômico e justificaram a reclassificação desses agentes em um novo gênero da família *Picornaviridae* (STAMWAY *et al.*, 2005). A prevalência e a diversidade genética dos HPeV foram demonstradas há pouco tempo sendo altamente prevalentes em humanos, com uma proporção de soropositividade de aproximadamente

88% em crianças de 2 anos de idade. Dezesesseis tipos do HPeV foram descritos até o momento, porém as características das infecções causados pelos diferentes tipos virais são limitadas. Estudos recentes mostram que o HPeV do tipo 1 é o mais frequente nas infecções respiratórias e gastrointestinais, porém o significado clínico desses achados ainda não está esclarecido (ADEB *et al.*, 2007).

Os vírus influenza pertencem à família *Orthomyxoviridae*, são vírus com genoma segmentado de RNA de hélice única, que se subdividem em três tipos antígenicamente distintos: A, B e C. Os vírus influenza A são mais suscetíveis a variações antigênicas, podendo sofrer periodicamente alterações em sua estrutura genética contribuindo para a existência de diversos subtipos. São responsáveis pela ocorrência da maioria das epidemias de gripe e classificam-se em subtipos de acordo com as proteínas que se localizam em sua superfície, chamadas de hemaglutinina (H) e neuraminidase (N). A hemaglutinina está associada à infecção das células do trato respiratório superior, onde o vírus se multiplica; enquanto que a neuraminidase facilita a saída das partículas virais do interior das células infectadas. Pelo menos 17 hemaglutininas (H1 a H17) e 10 neuraminidasas (N1 a N10) já foram descritas. Sendo os subtipos H1N1, H2N2 e H3N2 mais comumente encontrados em humanos e também os maiores responsáveis por importantes epidemias e pandemias (HUANG *et al.*, 2009). Outros subtipos mais raros já foram encontrados em humanos, como o H5N1, causador do surto em 2005 da gripe aviária (GODOY, 2006). Recentemente, surgiram casos de infecção humana pelo subtipo H7N9 (da gripe aviária) na China (SESA-PR, 2013) associados com uma alta mortalidade, alertando sobre a emergência deste novo patógeno como um risco de uma nova pandemia. Estudos realizados até o momento demonstraram que o vírus H7N9 circulam entre aves, demonstrando também a ocorrência de transmissão do vírus para humanos (LIU *et al.*, 2013). Outro vírus emergente é o H6N1, a caracterização molecular desse vírus revelou que ele é um típico vírus de influenza aviária de baixa patogenicidade, uma vez que não se replica nem se dissemina bem nas vias aéreas superiores de mamíferos. Em Junho de 2013 o primeiro caso de infecção por este vírus em humanos foi confirmado em Taiwan, no entanto, a origem e a caracterização molecular desse vírus ainda estão sendo investigados (SHI *et al.*, 2013).

Os vírus influenza B sofrem menos variações antigênicas e, por isso, estão associados com epidemias mais localizadas. Os vírus influenza C são antígenicamente estáveis, provocam doenças subclínicas e não ocasionam epidemias, motivo pelo qual merecem menos destaque em saúde pública.

Os vírus influenza A e B são os únicos patógenos virais respiratórios, cuja prevenção pode ser feita por meio de imunização específica. Entretanto, devido a mutações, todos os anos uma nova vacina com atividade anti-influenza é formulada e amplamente disponibilizada, medida necessária para controle das infecções anuais da gripe sazonal.

Nos últimos anos, ocorreram muitos avanços no desenvolvimento de kits para o diagnóstico e identificação dos agentes etiológicos das ITR inferior, estes conferem maior sensibilidade analítica e especificidade ao diagnóstico. Porém, no caso do vírus influenza, na tentativa de controlar estas infecções, exige-se uma análise exaustiva da variabilidade genética para conhecer a sua epidemiologia molecular e a relação entre as cepas que possam prever o comportamento e a evolução de cada um dos vírus. A análise destes dados e dos resultados obtidos de diferentes estudos da estrutura molecular das proteínas externas do vírus propicia o desenvolvimento de uma vacina eficaz, contra pelo menos uma parte destes vírus implicados em infecções do trato inferior na população.

No Brasil, o alerta de pandemia de influenza gerou a implantação de medidas para conter a pandemia e um reforço no programa de vigilância. O primeiro caso foi confirmado na semana epidemiológica (SE) 27 (Maio de 2009). O período de maior incidência foi na SE 31, seguida por uma redução de 99% dos relatos de casos pela SE 47 (Dezembro de 2009). A taxa de incidência em todo o país foi de 14.5/100.000 habitantes. Um total de 5,8% dos casos confirmados terminou em morte, e a taxa de mortalidade foi de 0.85/100.000 habitantes. As maiores taxas de mortalidade foram detectadas nas regiões sul (2.32/100.000) e no sudeste (1.02/100.000) (RABONI *et al.*, 2011).

No estado do Paraná, sul do Brasil, 110.720 casos de infecções respiratórias foram registrados entre o primeiro caso confirmado de FLUA H1N1 2009 pdm, desde maio de 2009 até janeiro de 2010. Destes, um total de 53.578 (48%) casos de infecções pelo vírus influenza A H1N1 foram confirmados. O Hospital de Clínicas da UFPR foi um dos encarregados do manejo dos casos suspeitos de infecção pelo vírus influenza A H1N1. Um total de 171 pacientes foi hospitalizado por infecção respiratória aguda (IRA) durante um período de 16 semanas. Destes, 39% foram positivos para FLUA H1N1 2009 pdm, 36% foram positivos para vírus respiratórios da comunidade (VRC) e 25% foram negativos. Para os pacientes infectados com FLUA H1N1 2009 pdm e com o VRC, os dados epidemiológicos referentes à idade mediana (30 e 1,5 anos) e mialgia

(44% e 13%) foram significativamente diferentes. A alta prevalência de VRC durante o período da pandemia foi algo inesperado. Deve-se notar que esses pacientes analisados apresentaram manifestações clínicas respiratórias graves. De todos estes pacientes, 9% tiveram infecção pelo vírus influenza A sazonal, 8% pelo VSR-A /B e 8% pelo rinovírus humano (VRH-A/B). Além disso, as coinfeções virais foram mais comuns entre os casos de VRC (8%) do que nos casos de FLUA H1N1pdm (1%) (RABONI *et al.*, 2011).

Para o controle da pandemia causada pelo FLUA H1N1pdm, a OMS, recomendou como tratamento de primeira linha o medicamento oseltamivir, sob o nome comercial de Tamiflu®, um antiviral utilizado no tratamento e profilaxia de infecções causadas pelos vírus influenza A e B. Seu uso precoce nas primeiras 48 horas após o início dos sintomas reduz a duração da doença e a frequência de infecções bacterianas secundárias tanto em adultos como em crianças infectadas (TREANOR *et al.*, 2000). No entanto, o uso indiscriminado deste medicamento, tem com consequência a possibilidade de levar a emergência de variantes virais resistentes. A OMS já informou que foram encontrados em todo o mundo 225 casos de gripe H1N1pdm, com resistência ao oseltamivir (Tamiflu®). Destes, 65 casos ocorreram nas Américas, 77 na Europa, 1 na África, e 82 na região do Pacífico Ocidental. Todos os isolados tiveram a mutação H275Y que confere resistência ao oseltamivir, mas não para outros inibidores de neuraminidase. Há registros disponíveis de 142 casos, onde 56 (40%) foram em pacientes imunodeprimidos, 54 (38%) estavam em tratamento de síndrome gripal e os outros 16 casos (11%) foram associados com o tratamento preventivo. Estes dados reforçam a necessidade de monitorar os pacientes em uso de antivirais, quer seja o oseltamivir (Tamiflu®) ou o zanamivir (Relenza®), com atenção especial para os imunossuprimidos, porém não esquecendo também os pacientes imunocompetentes ambulatoriais que fazem o seu tratamento em casa (WER, 2010).

3 JUSTIFICATIVA

O Serviço de Epidemiologia do Hospital de Clínicas da UFPR realiza a investigação de todos os casos suspeitos de SRAG com o objetivo principal de detectar a emergência de novos vírus. Por esse motivo, é feita uma busca ativa de casos que preencham os critérios já mencionados anteriormente, principalmente em pacientes que não estejam imunossuprimidos ou que não apresentem alguma comorbidade. Por serem pacientes previamente saudáveis, tais indivíduos devem ser o alvo da vigilância clínica e laboratorial para detecção de patógenos emergentes e de alta virulência. Com esses dados também é possível fazer um levantamento da sazonalidade dos vírus respiratórios, assim como conhecer o impacto destas infecções em grupos de risco específicos, como pacientes submetidos a transplante de medula óssea e crianças. Levando-se em consideração que muitos desses vírus respiratórios acarretam importante perda de produtividade e ausência escolar, é de suma importância que sejam feitos estudos laboratoriais e epidemiológicos que busquem a identificação destes patógenos possibilitando a realização adequada do tratamento e a adoção de medidas de controle. O presente estudo permitirá avaliar o desempenho do Serviço de Epidemiologia na identificação destes pacientes, assim como permitirá que se proponha a aplicação de medidas que visem aumentar a captação destes pacientes.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a detecção de vírus respiratórios em pacientes hospitalizados com e sem notificação para síndrome respiratória aguda grave (SRAG) no período de 1 ano (Janeiro até Dezembro de 2012)

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a efetividade da captação de casos da busca ativa do serviço de vigilância epidemiológica para detecção das SRAG
- Comparar os vírus respiratórios presentes em pacientes hospitalizados com e sem notificação para SRAG
- Comparar dados demográficos, epidemiológicos e clínicos de pacientes hospitalizados com e sem notificação para SRAG

5 MATERIAL E MÉTODOS

5.1 TIPO DE ESTUDO

O presente trabalho constitui um estudo analítico, observacional, transversal com coleta retrospectiva de dados secundários.

5.2 CASUÍSTICA

O material provém dos bancos de dados de pacientes hospitalizados no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC – UFPR) com investigação de presença de vírus respiratórios em amostras clínicas ou com diagnóstico de síndrome respiratória aguda grave (SRAG) no período entre janeiro e dezembro de 2012. Todas as amostras foram destinadas à realização de PCR para a possível detecção dos patógenos respiratórios. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do hospital em questão (CEP – HC/UFPR), tendo como número de registro 18714013.4.0000.0096 (ANEXO I).

5.3 MÉTODOS

A metodologia do presente trabalho consiste na realização de um levantamento e análise de dados de pacientes hospitalizados no HC – UFPR. Essas informações foram obtidas a partir de dois bancos de dados coletados no referido hospital: 363 registros do Laboratório de Virologia e 301 do Serviço de Vigilância Epidemiológica Hospitalar. A análise consistiu apenas daquelas informações referentes ao período de janeiro a dezembro de 2012.

Essa análise se realizou por meio do preenchimento de um instrumento de trabalho, o qual consiste em uma ficha já padronizada para notificação de pessoas com diagnóstico de SRAG (ANEXO II). Nessa ficha, preenchida pela equipe da vigilância epidemiológica hospitalar, foram obtidos dados da unidade de saúde, do indivíduo e de sua residência; antecedentes e histórico da internação ou do óbito; dados laboratoriais, a

conclusão e evolução clínica do caso; preenchidos pela equipe de epidemiologia do hospital.

Após ser realizado um criterioso levantamento e correção dos dados obtidos pelo serviço de epidemiologia, foi feito um cruzamento com os dados do Laboratório de virologia, do qual resultaram 123 casos registrados apenas por este último. Foi feita uma revisão dos prontuários desses 123 casos com o intuito de averiguar o motivo pelo qual não foram notificados como SRAG (FIGURA 1). Assim sendo, foram caracterizados 2 grupos: os casos não notificados (presentes apenas no banco de dados da virologia, n = 123) e os casos notificados pelo Serviço de Epidemiologia (n = 301).

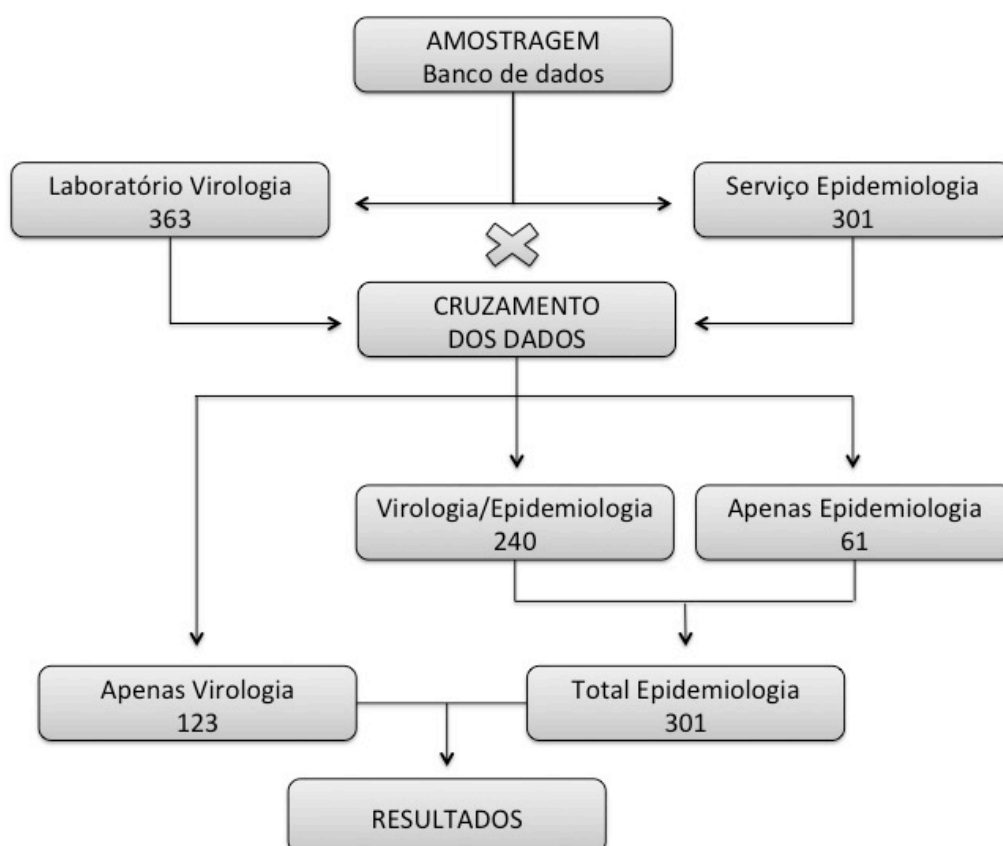


FIGURA 1 - AMOSTRAGEM DOS BANCOS DE DADOS ANALISADOS.

FONTE: O autor, 2014.

5.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos com a pesquisa foram digitados em planilha ExcelTM, compilados utilizando o software JMP versão 5.2.1 e analisados utilizando o software GraphPad

Prism, versão 5.03. Resultados dos dados contínuos foram expressos como medianas e as variações interquartis. Todos os valores de p foram bicaudais e um $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

As diferenças dos grupos foram analisadas utilizando o teste exato de Fisher ou qui-quadrado, quando apropriados. O Teste McNemar foi utilizado para análise das variáveis contínuas.

6 RESULTADOS

6.1 PACIENTES NOTIFICADOS COMO SRAG

Durante o período de estudo (2012) foram analisadas as fichas epidemiológicas de 301 pacientes notificados pelo Serviço de Epidemiologia Hospitalar – HC/UFPR, os quais apresentaram os critérios de SRAG. Do total de 301 pacientes, 53,2% eram do sexo feminino e 46,8% do sexo masculino, apresentando uma mediana de idade de 1 ano com intervalo interquartil de 0,5 – 14,5. Observou-se também que 85% deles não se enquadravam no critério de gestante, uma vez que não estavam em idade fértil, pois, eram crianças ou idosos.

Em relação à sintomatologia, a mediana de dias de sintomas até a internação foi de 3 dias, com intervalo interquartil de 2 – 5 dias. Todos apresentaram quadro febril e tosse, bem como dispneia em 99,3% dos casos. A porcentagem de pacientes que apresentaram os demais sintomas está representada na figura 2.

Os padrões de radiografia de tórax mais comuns foram consolidação pulmonar (30,2%), infiltrado intersticial (22,9%) e misto (5,6%). Dos pacientes notificados para SRAG no ano de 2012, não realizaram o exame radiológico 22,9% deles (FIGURA 3).

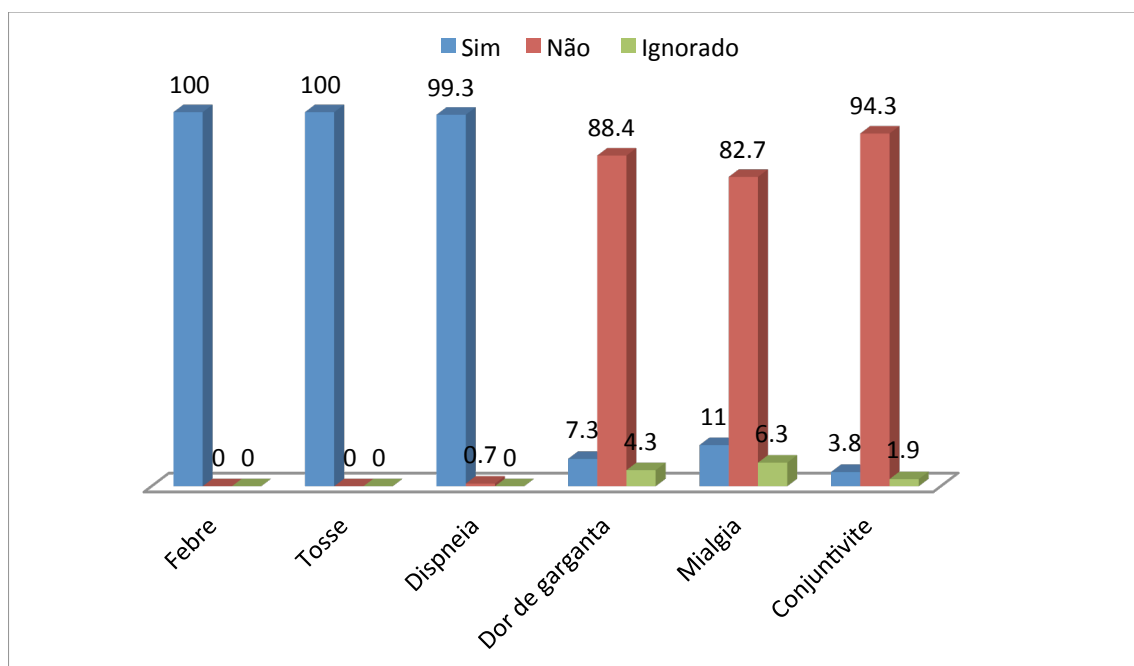


FIGURA 2 - PORCENTAGEM DE SINTOMAS APRESENTADOS PELOS PACIENTES NOTIFICADOS COMO SRAG – SERVIÇO DE EPIDEMIOLOGIA HOSPITALAR.

FONTE: O autor, 2014.

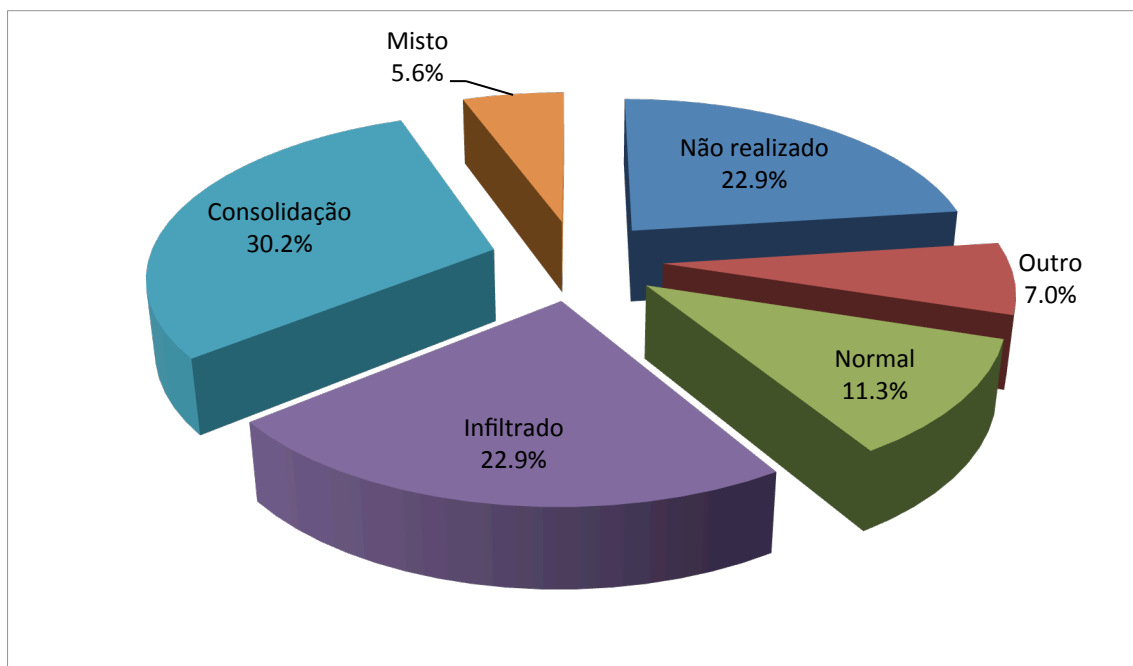


FIGURA 3 - PADRÕES DE RADIOGRAFIA DE TÓRAX MAIS FREQUENTEMENTE ENCONTRADOS NOS PACIENTES NOTIFICADOS COMO SRAG – SERVIÇO DE EPIDEMIOLOGIA HOSPITALAR.

FONTE: O autor, 2014.

As comorbidades foram descritas em 48,8% dos pacientes, sendo as mais frequentemente relatadas: pneumopatia, em 54 pacientes (17,9%), e imunodepressão em 37 indivíduos (12,3%), seguidos por cardiopatia (9,3%), tabagismo (3,8%), doença metabólica (3%), renal (1%) e obesidade (0,3%) (FIGURA 4).

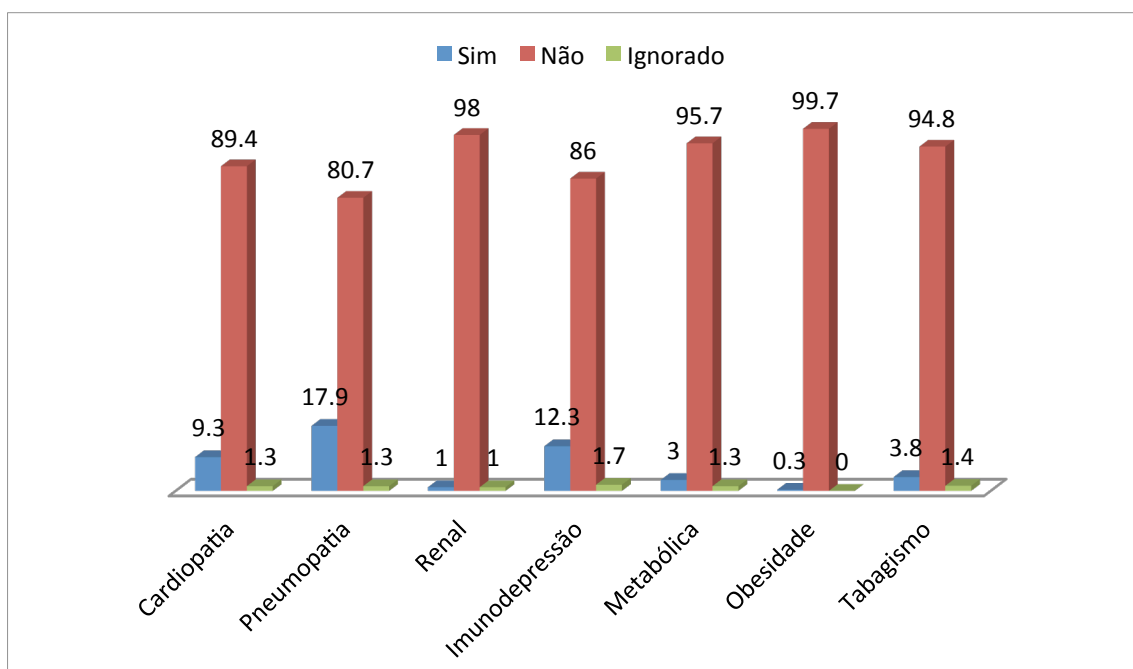


FIGURA 4 - PORCENTAGEM DAS COMORBIDADES RELATADAS NO GRUPO NOTIFICADO COMO SRAG – SERVIÇO DE EPIDEMIOLOGIA HOSPITALAR.

FONTE: O autor, 2014.

Quanto à gravidade da doença constatou-se que 199 indivíduos (66,1%) necessitaram de suporte ventilatório, sendo que, em 64 desses (21,3%), houve a necessidade de o procedimento ser invasivo (FIGURA 5). Foram encaminhados à UTI do hospital 77 pacientes, os quais representaram 25,6% dos casos relatados. O maior número de internamentos ocorreu no serviço de emergência pediátrica do hospital, no qual 192 pacientes (63,8%) foram internados. Evoluiu para óbito um total de 16 pacientes, o que representou uma taxa de fatalidade de 5,3%.

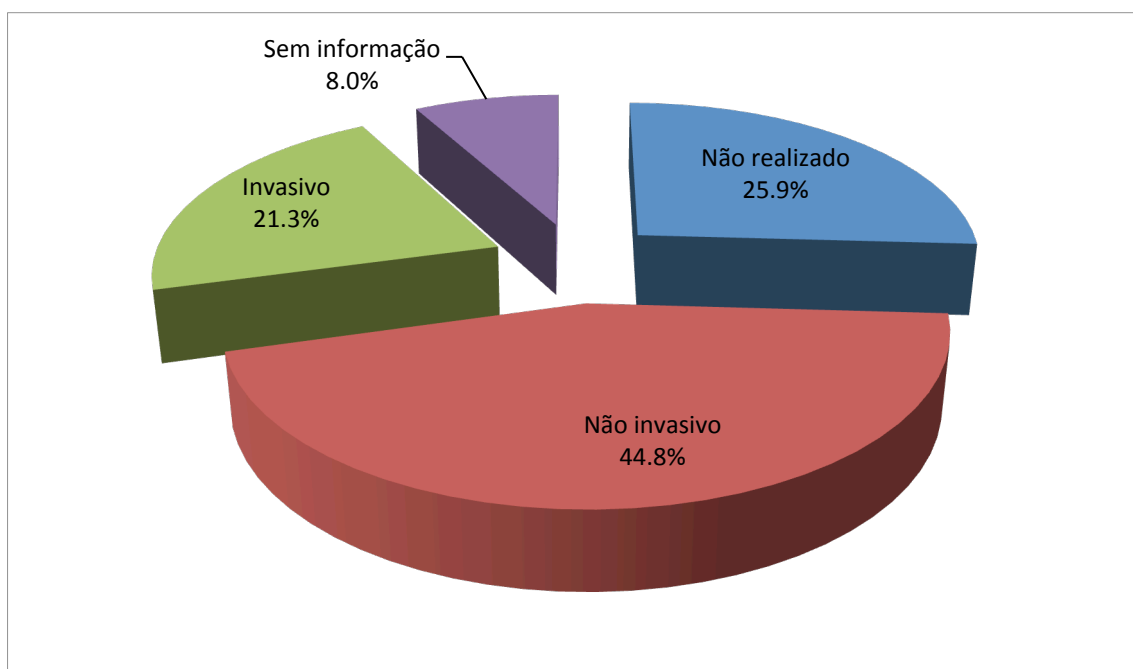


FIGURA 5 - SUPORTE VENTILATÓRIO EM PACIENTES NOTIFICADOS COMO SRAG – SERVIÇO DE EPIDEMIOLOGIA HOSPITALAR.

FONTE: O autor, 2014.

Amostras foram coletadas em 240 pacientes (79,7%), dentre as quais 131 (54,6%) foram positivas para vírus respiratórios. Predominou o vírus sincicial respiratório (VSR), acometendo 38 indivíduos (29%), rinovírus (HRV) em 28 pacientes (21,4%) e, por último, entre os mais representativos destacam-se o influenza B e A (FLUB e FLUA) em 26 (19,9%) e 21 (16%) pacientes, respectivamente (FIGURA 6). Das 131 amostras positivas, 111 delas eram monoinfecções, representando 84,7% dos casos, e em apenas 20 (15,3%) delas foram detectadas co-infecções virais. As co-infecções mais frequentemente encontradas foram entre os vírus HRV e VSR, presentes em 8 amostras, representando 40% desses casos de co-infecção.

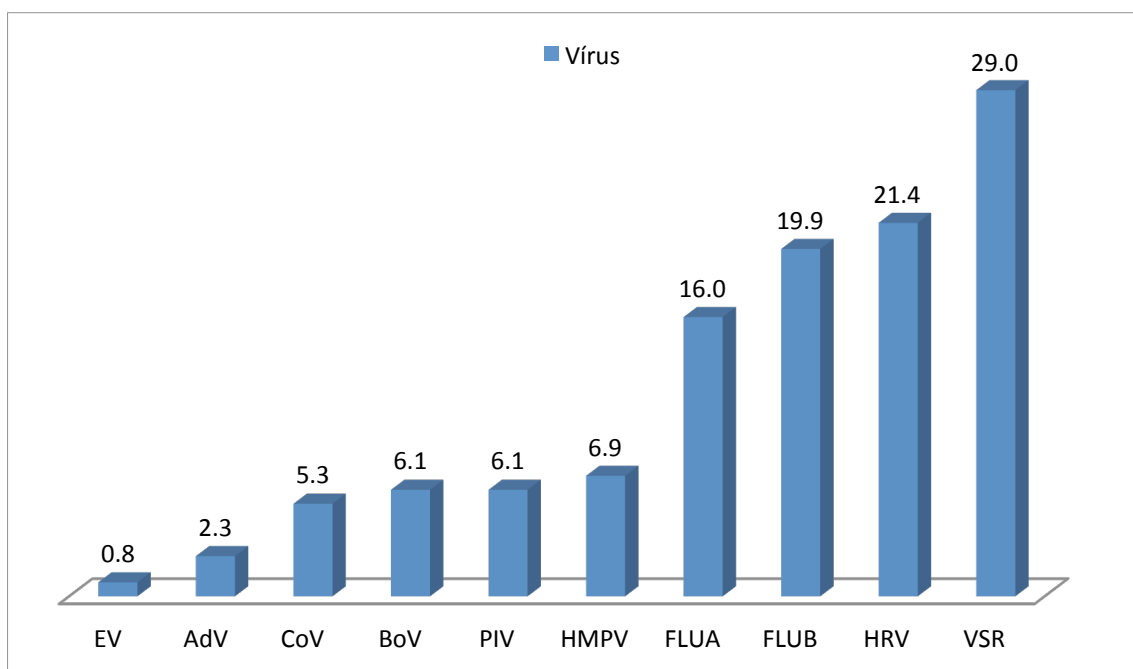


FIGURA 6 - PORCENTAGEM DE VÍRUS RESPIRATÓRIOS ENCONTRADOS NAS 131 AMOSTRAS POSITIVAS DE PACIENTES NOTIFICADOS COMO SRAG – SERVIÇO DE EPIDEMIOLOGIA HOSPITALAR.

FONTE: O autor, 2014.

6.2 PACIENTES NÃO NOTIFICADOS COMO SRAG

Os 363 casos referentes ao ano de 2012 do Laboratório de Virologia foram então comparados com os 301 notificados pelo serviço de Epidemiologia. A partir desse cruzamento, observou-se que 123 casos não foram notificados, sendo feita uma minuciosa revisão dos prontuários desses pacientes.

Com base nesses 123 casos não notificados, pode-se observar que, 57% era do sexo masculino, tendo como mediana de idade 0,7 anos com intervalo interquartil de 0,1 – 11 anos.

Com relação ao tempo entre início dos sintomas e o internamento, a mediana de tempo foi de 1 dia, com intervalo interquartil de -9 – 4 dias, o valor negativo se deve ao fato de muitos pacientes já estarem internados quando começaram a apresentar sintomas. Destes, apenas 55,3% apresentaram febre, já tosse e dispneia foram reportadas em 63,4% dos casos, como pode ser visto na figura 7.

Os padrões de radiografia de tórax mais frequentes foram infiltrado intersticial e consolidação pulmonar, representando 10,6% e 4,1% dos casos, respectivamente (FIGURA 8).

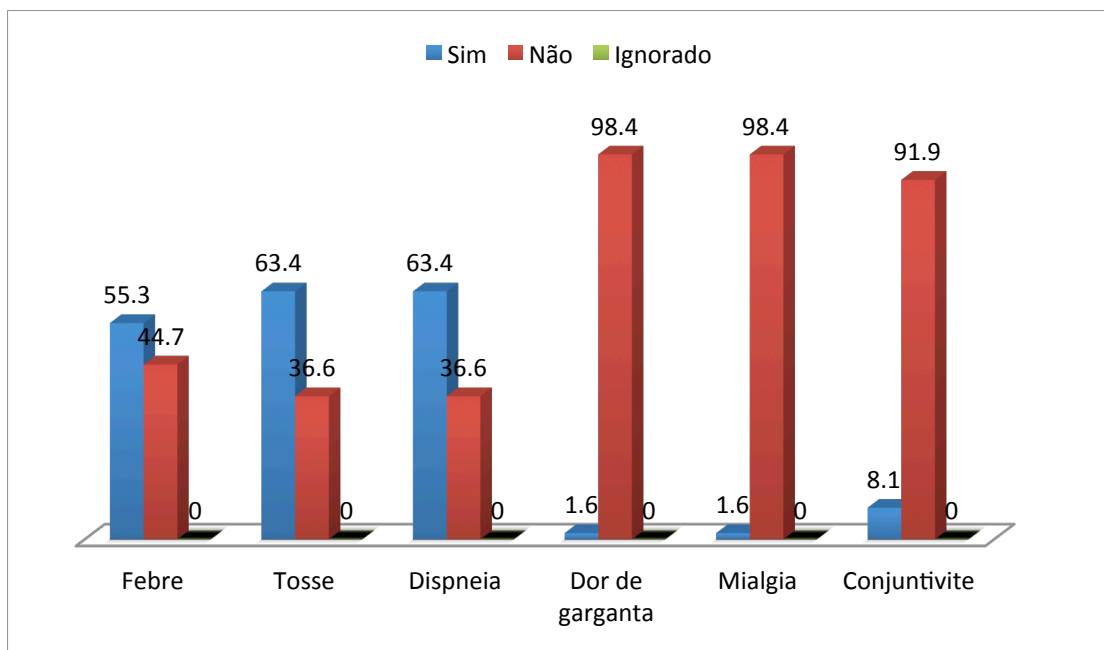


FIGURA 7 - PORCENTAGEM DOS SINTOMAS MAIS FREQUENTEMENTE APRESENTADOS PELOS PACIENTES NÃO NOTIFICADOS COMO SRAG.

FONTE: O autor, 2014.

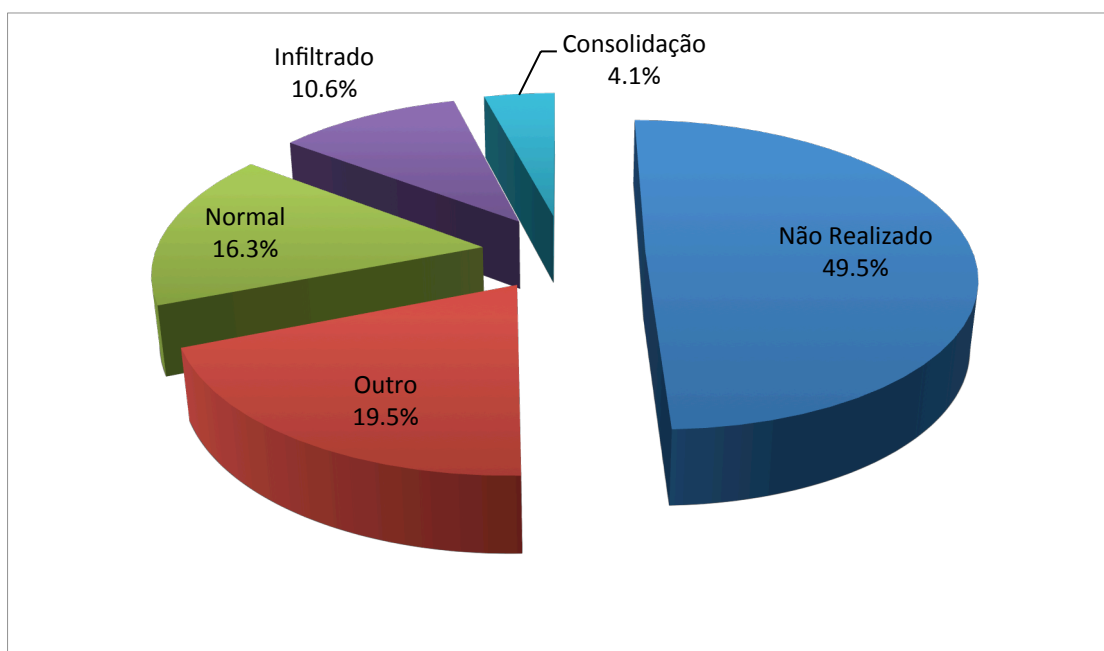


FIGURA 8 - PADRÕES DE RADIOGRAFIA DE TÓRAX MAIS FREQUENTES NO GRUPO DE PACIENTES NÃO NOTIFICADOS COMO SRAG.

FONTE: O autor, 2014.

A presença de comorbidades, associadas ao quadro clínico, foi relatada em 52,8% dos casos, sendo as mais frequentes, imunodepressão, presente em 35% dos casos e tabagismo, em 17,9%. Seguidas por cardiopatia (8,1%), pneumopatia (6,5%), renal (1,6%), obesidade (1,6%) e alteração metabólica em 1% dos casos relatados (FIGURA 9).

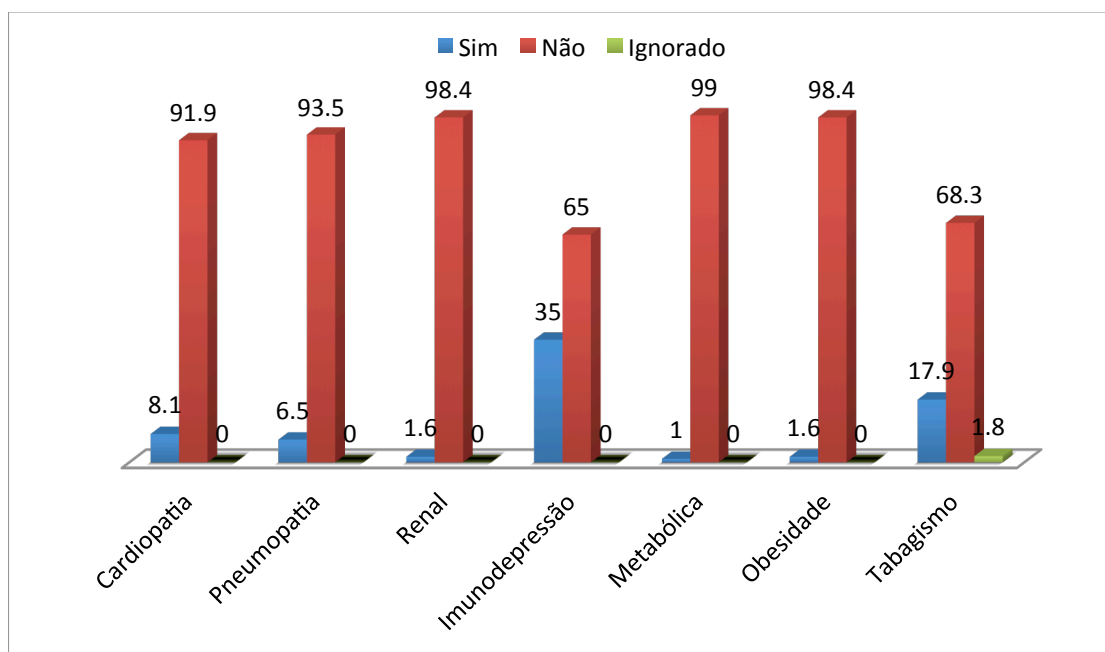


FIGURA 9 - PORCENTAGEM DAS COMORBIDADES MAIS FREQUENTEMENTE RELATADAS EM PACIENTES NÃO NOTIFICADOS COMO SRAG.

FONTE: O autor, 2014.

Quanto à gravidade dos pacientes, observou-se que 79 (64,2%) deles necessitaram realizar suporte ventilatório, sendo que em 23 casos (18,7%) o procedimento foi invasivo (FIGURA 10). O tempo de internamento mediano foi de 11 dias, com intervalo interquartil de 4 – 36. Um total de 42 pacientes foi internado na UTI, representando 34% dos casos. O local com maior número de internamentos foi o serviço de emergência pediátrica com 51 internamentos, perfazendo 41,5% do total. O grupo apresentou uma taxa de fatalidade de 13,8%, com um total de 17 óbitos.

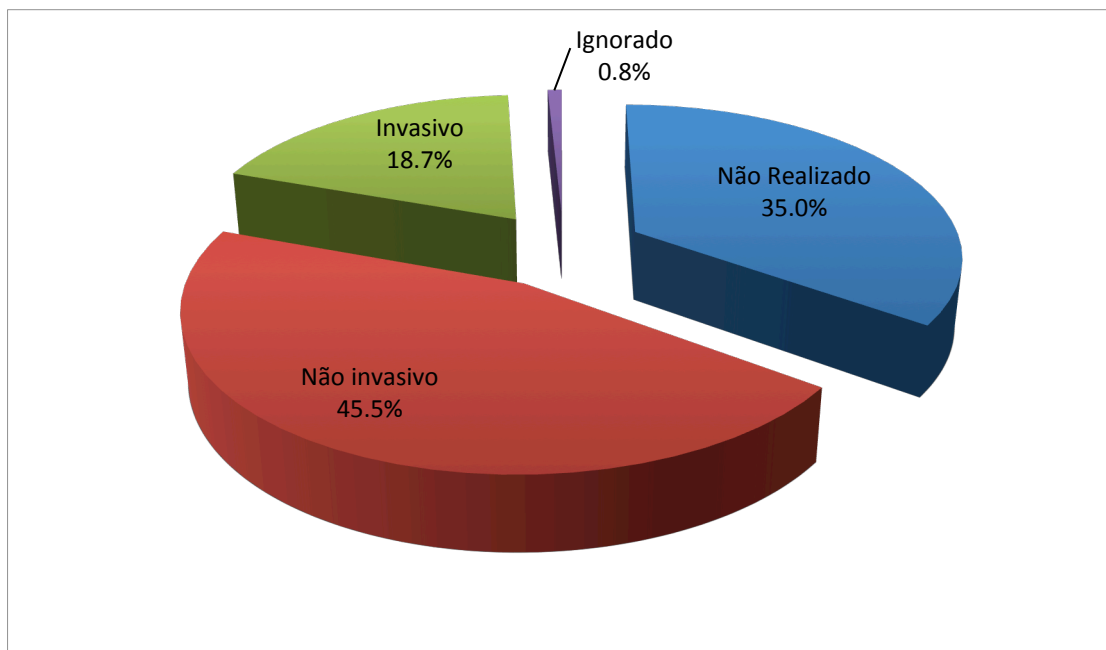


FIGURA 10 - SUPORTE VENTILATÓRIO EM PACIENTES NÃO NOTIFICADOS COMO SRAG.

FONTE: O autor, 2014.

O número de amostras positivas para vírus foi de 65, o que representou 52,8% delas. O vírus mais frequente foi o rinovírus humano (HRV), com 34 amostras positivas, o que representou 52,3% do total. Na sequência, foram encontrados o VSR e o coronavírus humano (CoV), com 16 (24,6%) e 11 (16,9%) amostras detectadas, respectivamente (FIGURA 11). Das 65 amostras positivas, 52 delas foram monoinfecções, o que representou 80% dos casos, e em apenas 13 (20%) delas foi detectada co-infecção viral. Nos casos co-infectados, observou-se que a associação mais comum foi entre rinovírus e enterovírus, presentes em 8 amostras, representando 61,5% dos casos.

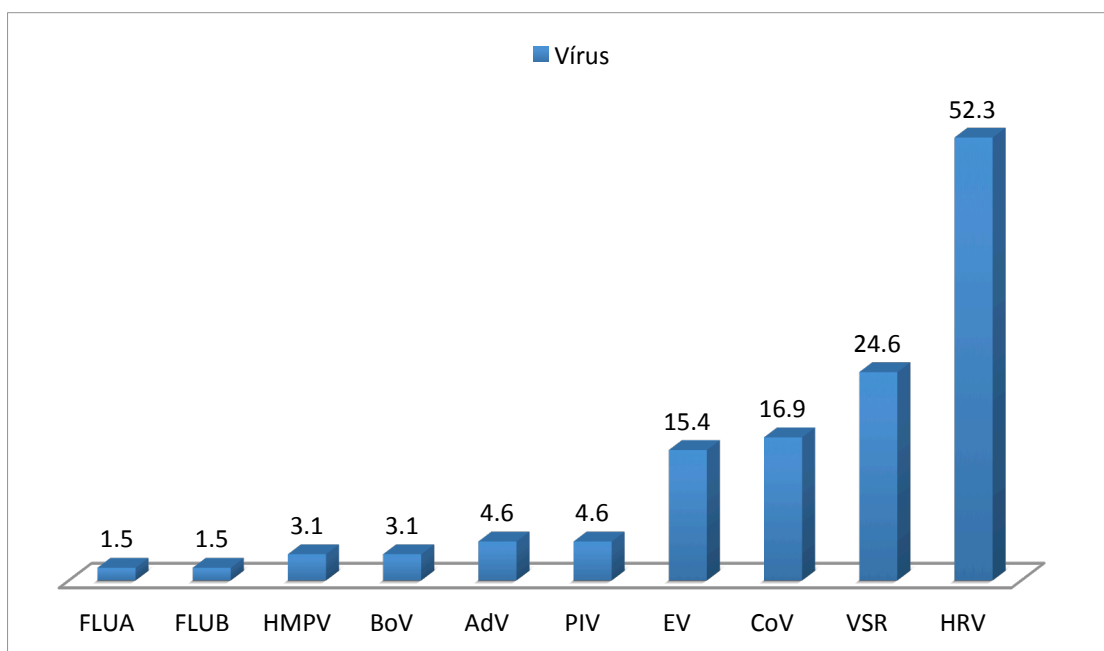


FIGURA 11 - PORCENTAGEM DOS PRINCIPAIS VÍRUS RESPIRATÓRIOS ENCONTRADOS NAS 65 AMOSTRAS POSITIVAS DE PACIENTES NÃO NOTIFICADOS COMO SRAG.

FONTE: O autor, 2014.

6.3 COMPARATIVO ENTRE OS PACIENTES NOTIFICADOS E NÃO NOTIFICADOS

Nas tabelas 1 e 2 são comparados os sinais e sintomas, bem como as comorbidades associadas dos pacientes notificados e não notificados como SRAG. Observou-se uma menor frequência de febre (55,3%), tosse (63,4%), dispneia (63,4%) e mialgia (1,6%); bem como um maior percentual de pacientes imunossuprimidos (35% vs. 12,3%) e de relato de tabagismo (17,9% vs. 3,8%) nos indivíduos não notificados; todos com valor de p inferior a 0,0001. A presença de dor de garganta em menor representatividade nesse grupo (1,6% vs. 7,3%) também foi significativa ($p = 0,0195$), assim como a maior porcentagem de pneumopatias (17,9% vs. 6,5%) no grupo de casos notificados ($p = 0,0015$).

O tempo entre o início dos sintomas e o momento da internação apresentou diferença significativa ($p < 0,0001$) se comparado entre os dois grupos de estudo, apresentando maior mediana de dias (3 dias) nos casos notificados, se compara ao outro grupo (1 dia). Outro fator foi a mediana de idade, significativamente ($p = 0,0015$) menor no grupo não notificado (0,7 anos vs. 1 ano).

TABELA 1 - DISTRIBUIÇÕES DOS SINAIS E SINTOMAS DOS PACIENTES NOTIFICADOS E NÃO NOTIFICADOS COMO SRAG.

VARIÁVEIS	PACIENTES NÃO NOTIFICADOS (n=123)	PACIENTES NOTIFICADOS (n=301)	Valor de p
Tempo de sintomas (dias)			
mediana (IQR)	1 (-9 – 4)	3 (2 – 5)	< 0,0001
Idade (anos)			
mediana (IQR)	0,7 (0,1 – 11)	1 (0,5 – 14,5)	0,0015
Sexo (%)			
M	57	46,8	0,0689
F	43	53,2	
Gestante (%)			
Sim	1	1	1,000
Não	8	13	
Não se aplica	91	85	
Ignorado	0	1	
Febre (%)			
Sim	55,3	100	<0,0001
Não	44,7	0	
Tosse (%)			
Sim	63,4	100	<0,0001
Não	36,6	0	
Dispneia (%)			
Sim	63,4	99,3	<0,0001
Não	36,6	0,7	
Dor de garganta (%)			
Sim	1,6	7,3	0,0195
Não	98,4	88,4	
Ignorado	0	4,3	
Mialgia (%)			
Sim	1,6	11	<0,0001
Não	98,4	82,7	
Ignorado	0	6,3	

TABELA 2: DISTRIBUIÇÕES DAS COMORBIDADES ENCONTRADAS NOS PACIENTES NOTIFICADOS E NÃO NOTIFICADOS COMO SRAG.

VARIÁVEIS	PACIENTES NÃO NOTIFICADOS (n=123)	PACIENTES NOTIFICADOS (n=301)	Valor de p
Cardiopatia (%)			
Sim	8,1	9,3	0,8519
Não	91,9	89,4	
Ignorado	0	1,3	
Pneumopatia (%)			
Sim	6,5	17,9	0,0015
Não	93,5	80,7	
Ignorado	0	1,3	
Renal (%)			
Sim	1,6	1	0,6320
Não	98,4	98	
Ignorado	0	1	
Imunodepressão (%)			
Sim	35	12,3	<0,0001
Não	65	86	
Ignorado	0	1,7	
Metabólica (%)			
Sim	1	3	0,2931
Não	99	95,7	
Ignorado	0	1,3	
Obesidade (%)			
Sim	1,6	0,3	NA
Não	98,4	99,7	
Tabagismo (%)			
Sim	17,9	3,8	<0,0001
Não	68,3	94,8	
Ignorado	13,8	1,4	

NA = não avaliado

Com relação aos padrões de alterações encontrados nos exames radiológicos de tórax, houve uma mudança na frequência desses padrões (TABELA 3). Há uma diferença significativa entre os achados radiológicos dos pacientes notificados e não notificados ($p = 0,0195$), com maior predominância de alterações intersticiais e consolidação pulmonar entre os indivíduos notificados. Os pacientes notificados apresentaram como resultado mais comum consolidação pulmonar, por outro lado os pacientes não notificados tiveram um maior número de padrão de infiltrado intersticial.

TABELA 3: DISTRIBUIÇÕES DOS PADRÕES DE RADIOGRAFIA DE TÓRAX ENCONTRADOS NOS PACIENTES NOTIFICADOS E NÃO NOTIFICADOS COMO SRAG.

VARIÁVEIS	PACIENTES NÃO NOTIFICADOS (n=123)	PACIENTES NOTIFICADOS (n=301)	Valor de p
Raio X (%)			
Normal	16,5	11,3	
Infiltrado intersticial	10,6	22,9	0,0029
Consolidação	4,1	30,2	<0,0001
Misto	0	5,6	NA
Outro	19,5	7	
Não realizado	49,5	22,9	

NA = não avaliado

Não houve diferença significativa entre a indicação de UTI entre os pacientes notificados e não notificados, porém pôde-se observar que o tempo de internamento e a mortalidade foi significativamente mais frequente nos pacientes não notificados. (TABELA 4).

TABELA 4: INDICAÇÃO DE UTI E GRAVIDADE DA INFECÇÃO NOS PACIENTES NOTIFICADOS E NÃO NOTIFICADOS COMO SRAG.

VARIÁVEIS	PACIENTES NÃO NOTIFICADOS (n=123)	PACIENTES NOTIFICADOS (n=301)	Valor de p
Suporte ventilatório (%)			
Não	35	25,9	0,7361
Sim – invasivo	18,7	21,3	0,6688
Sim – não invasivo	45,5	44,8	
Sem registro	0	8	
Tempo de internamento			
(dias) - mediana (IQR)	11 (4 – 36)	8 (4 – 17,5)	0,0219
UTI (%)			
Sim	34	25,6	0,0951
Não	66	68,8	
Sem registro	0	5,7	
Local de internação – n			
(%)	SEC Pediatria – 51 (41,5)	SEC Pediatria – 192 (63,8)	NA
Óbitos (%)	13,8	5,3	0,0006

NA = não avaliado

A positividade das amostras para vírus respiratórios foi significativamente menor (52,8%) naqueles não notificados, se comparada à encontrada no outro grupo, que foi de 54,6% (TABELA 5). Houve uma mudança também no padrão de vírus mais encontrados entre os dois grupos, sendo o HRV o mais frequente no primeiro grupo e o VSR no segundo. Tendo destaque os vírus influenza A e B, significativamente mais frequentes nos notificados, 21 e 26 casos, respectivamente, contra apenas um caso de cada vírus influenza no outro grupo de estudo.

Co-infecções virais foram encontradas em 19,4% e 20% dos casos não notificados e notificados, respectivamente ($p = 1,000$). Distribuindo os resultados da pesquisa virológica por faixa etária, encontra-se que, entre ambos os grupos, a maioria das infecções respiratórias ocorreram em pacientes menores de 2 anos de idade ($p = 0,0516$), sendo nesta faixa etária o VSR o vírus mais frequentemente encontrado (42,5%) nos pacientes notificados e o vírus HRV (55,8%) nos não notificados. A segunda faixa etária mais investigada foram pacientes acima de 14 anos ($p = 0,2402$),

sendo o vírus influenza (40%) e o HRV (40%) os mais frequentemente encontrados nos pacientes notificados e o vírus HCoV (50%) nos não notificados (TABELA 6).

TABELA 5: DISTRIBUIÇÕES DOS VÍRUS RESPIRATÓRIOS ENCONTRADOS NOS PACIENTES NOTIFICADOS E NÃO NOTIFICADOS COMO SRAG.

VARIÁVEIS	PACIENTES NÃO NOTIFICADOS (n=123)	PACIENTES NOTIFICADOS (n=301)	Valor de p
Resultado (%)			
Positivo	52,8	54,6	0,0005
Negativo	47,2	45,4	
Vírus encontrados (%)			
AdV	4,6	2,3	
BoV	3,1	6,1	
CoV	16,9	5,3	
EV	15,4	0,8	
FLUA	1,5	16	
FLUB	1,5	19,9	
HMPV	3,1	6,9	
HRV	52,3	21,4	
PIV	4,6	6,1	
VSR	24,6	29	

TABELA 6: DISTRIBUIÇÕES DOS VÍRUS RESPIRATÓRIOS ENCONTRADOS POR FAIXA ETÁRIA NOS PACIENTES NOTIFICADOS E NÃO NOTIFICADOS COMO SRAG.

Faixa etária	Não notificados N = 123		Notificados N = 301	
	Positivo n = 65	Negativo n = 58	Positivo n = 103	Negativo n = 198
≤ 2 anos	43 (66,2%) 24 HRV (55,8%)	32 (55,2%)	73 (70,9%) 31 VSR (42,5%)	97 (49%)
> 2anos e ≤ 5anos	8 (12,3%)	2 (3,4%)	8 (7,8%)	27 (13,6%)
>5anos e ≤ 14 anos	4 (6,2%)	5 (8,6%)	2 (1,9%)	17 (8,6%)
>14 anos	10 (15,4%) 5 HCoV (50%)	18 (31%)	20 (19,4%) 8 FLU (40%) 8 HRV (40%)	57 (28,8%)

Finalizando, pode-se observar que 40 casos de SRAG não foram notificados pelo Serviço de Epidemiologia do hospital dentre todos os pacientes investigados e que foram submetidos à coleta com material encaminhado para o Laboratório de Virologia, o que representou 32,5% dos casos. Dentre os 40 casos não notificados, 25 (62,5%) foram casos de SRAG por outros vírus respiratórios, 1 caso (2,5%) foi por outro agente etiológico (*Aspergillus* sp.) e 14 casos (35%) foram SRAG não especificada. No entanto, não houve nenhum caso de SRAG por influenza.

7 DISCUSSÃO

A importância do presente trabalho se dá, principalmente, devido à dificuldade em se prever a emergência de novos vírus pandêmicos como o H1N1pdm de 2009. Por esse motivo é importante analisar as informações obtidas por meio do levantamento de dados de pacientes, de forma retrospectiva, podendo ser extrapolado assim para a avaliação das características gerais de como uma população se comportaria durante uma pandemia, bem como em um período pós-pandêmico, como é o caso da população de estudo deste trabalho.

O presente estudo também levou em consideração que condições clínicas crônicas, como cardiopatias e pneumopatias, representavam fatores de risco para os pacientes acometidos, como já mostrado anteriormente (VAN KERKHOVE *et al.*, 2011). Isso se mostrou relevante, uma vez que, em ambos os grupos, quase 50% dos pacientes apresentavam algum tipo de comorbidade, o que devia estar diretamente relacionado às condições de gravidade desses pacientes. Segundo Ando *et al.* (2012), o prognóstico dos pacientes é mais afetado pelas comorbidades que estes apresentam do que pela idade dos mesmos.

Ainda relacionado às comorbidades, vale ressaltar que foi observada a presença de tabagismo em 17,9% dos casos não notificados. De acordo com Iribarren *et al.* (2000), existe uma relação direta entre o tabagismo e o desenvolvimento de SRAG, esses autores reportaram que aproximadamente 50% dos casos de SRAG estavam relacionados a fumantes. No entanto, como as populações de estudo do presente trabalho apresentavam uma mediana de idade muito baixa (0,7 e 1 ano), também foram considerados como casos de tabagismo as crianças expostas à fumaça de cigarro de outras pessoas próximas, as quais eram tabagistas.

É importante notar o alto número de casos em que foi necessário o uso de suporte ventilatório em ambos os grupos de estudo (66,1% e 64,2%). Isso já era esperado se comparado com outros dados já presentes na literatura, nos quais se tem como rotina a utilização de suporte ventilatório para o tratamento desses casos, principalmente naqueles mais graves (WANG *et al.*, 2013; XIAOMING *et al.*, 2009). No entanto, deve-se tomar cuidado ao realizar essa prática, pois, apesar de ser uma estratégia já padronizada para a proteção pulmonar dos pacientes hipoventilados nos casos severos de SRAG, o desenvolvimento de pneumonia associada à ventilação

mecânica pode estar relacionado a um maior risco de morte na UTI (FOREL *et al.*, 2012).

As SRAG são caracterizadas por um início súbito de injúria pulmonar aguda, hipoxemia e presença de infiltrado pulmonar no padrão radiológico de tórax. No entanto, os critérios de determinação de infiltrado são qualitativos e há uma falta de precisão, o que leva à falta de concordância entre os médicos com relação aos padrões de radiologia de tórax consistentes com o diagnóstico de SRAG (FAN-MINOGUE *et al.*, 2013). Isso pode justificar a grande variedade de padrões encontrados em ambos os grupos, apresentando dificuldade de se chegar a um diagnóstico final. Há também um total de 11,3% dos exames, entre os pacientes notificados, que foram considerados como normais, mais uma vez mostrando a falha em diagnosticar, uma vez que, os indivíduos com quadro de SRAG, presumivelmente, deveriam ter apresentado alguma alteração nos padrões de raios-X. Outro dado que chama a atenção é o grande número de radiografias de tórax não realizadas, perfazendo 22,9% dos casos, e esse número aumenta ainda mais se considerar os casos que não foram notificados, nos quais esse valor chega a 49,5%. Isso se justifica, uma vez que provavelmente não houve indicação para realização de raios-X, já que algumas condições como asma e bronquiolites não exigem a realização do mesmo.

Houve um total de 30,2% de casos onde se observou um padrão de consolidação pulmonar nos pacientes que foram notificados. Esse dado é corroborado por outros estudos encontrados na literatura, nos quais esses padrões foram observados em pacientes com diagnóstico de pneumonia por H1N1 (NICOLINI *et al.*, 2012); casos de influenza aviária H7N9 (JIAN *et al.*, 2014); bem como em pneumonias adquiridas na comunidade, nas quais esses padrões foram frequentemente observados em crianças, como descrito por Ho *et al.* (2014). Portanto, os achados do presente estudo são condizentes com a literatura, uma vez que o grupo em questão representa os casos de pneumonia, muito desses casos tendo como agente etiológico o vírus influenza, justificando o maior percentual de casos de consolidação, se comparado ao outro grupo (não notificado).

Outro fator conhecido, relacionado à gravidade do quadro respiratório agudo, é a obesidade, diretamente relacionada ao índice de massa corporal (IMC), o qual, conforme mostrado por Gong *et al.* (2011), apresentou elevado risco no desenvolvimento de SRAG, de uma maneira diretamente proporcional ao peso do paciente, com um aumento significativo no tempo de internamento mas sem

interferência na fatalidade. Mas, de acordo com estudos prévios, indivíduos obesos tem maior taxa de mortalidade, quando infectados especificamente pelo vírus influenza, uma vez que a obesidade causa perturbações metabólicas durante a infecção (MILNER *et al.*, 2014). No entanto, devido ao número limitado de informações referentes a essa comorbidade no estudo, não se pôde inferir nenhum impacto significativo na evolução dos casos. O que abre espaço para novos estudos com essa abordagem para que se possa corroborar com dados previamente publicados.

O grande número de casos de pacientes imunossuprimidos, representando 35% dos casos no grupo não notificado é algo que chama bastante a atenção. Muitos desses pacientes estavam em fase pós transplante de célula tronco hematopoiética, na qual o número de infecções oportunistas é muito grande (SHAH *et al.*, 2012). O que justifica o diferenciado padrão de vírus respiratórios encontrados, como rinovírus sendo o mais frequente no grupo, e o fato de ter uma incidência muito menor de vírus como o influenza A, se comparado aos casos que foram notificados. O tempo de hospitalização também foi maior, assim como a taxa de fatalidade, uma vez que esses pacientes já se encontravam debilitados imunologicamente quando acometidos pelas infecções virais. O que justifica também o fato de existirem intervalos de tempo com valores negativos para o tempo de sintomas até a internação, visto que em alguns casos os sintomas, e possivelmente a infecção, só ocorreram após o paciente já se encontrar internado.

Ainda com relação aos pacientes imunossuprimidos, pode-se justificar o porquê desses pacientes não terem sido notificados pelo Serviço de Epidemiologia Hospitalar, uma vez que, como o objetivo da busca ativa é a identificação de possíveis novos patógenos e que possam causar novas pandemias, não se recomenda a inclusão de pacientes imunossuprimidos, pois a características de vírus emergentes geralmente se apresentam como um processo infeccioso grave que acomete indivíduos jovens e previamente saudáveis. Fato que vai totalmente contra o que foi encontrado nesse estudo, que são crianças, pessoas idosas ou imunossuprimidas. Diferente de estudos relacionados aos anos pandêmicos, nos quais a média de idade dos indivíduos acometidos ficava na faixa dos adultos jovens, como mostrado por Iorio *et al.* (2013), em estudo retrospectivo de um grupo de pacientes durante a pandemia de 2009, o presente estudo retratou uma mediana de idade de 0,7 e 1 ano nas populações investigadas, um valor muito inferior se comparado à pandemia, uma vez que se tratou de um ano pós-pandêmico.

Com relação às amostras positivas para vírus, nos grupos não notificado e notificado, os mais frequentemente encontrados foram o rinovírus e o vírus sincicial respiratório, respectivamente. Tais achados corroboram com o padrão encontrado em períodos inter-pandêmicos, pois tais vírus têm um caráter sazonal, sendo encontrados com maior frequência na população que foi incluída no presente estudo. De acordo com Seo *et al.* (2014), no período entre 2009 e 2012, o vírus com maior detecção entre os paciente também foi o HRV. Esses pacientes também apresentaram uma mediana de idade baixa, permaneceram hospitalizados por um tempo maior e tiveram uma maior taxa de fatalidade, assim como mostrado no presente estudo. A maioria dos pacientes estudados era muito jovem, como uma mediana igual ou inferior a 1 ano de idade. Mas havia pacientes idosos dentro da população, os quais também apresentam por característica a presença dos vírus HRV e VSR como os mais frequentes (TAKAKI *et al.*, 2014).

Com relação ao RSV, já é conhecido gravidade relacionada à infecção de crianças, principalmente as mais jovens, autores já reportaram o papel desse vírus como principal patógeno das infecções respiratórias que ocorrem durante a primeira infância, com maior gravidade naquelas imunocomprometidas (LANARI *et al.*, 2014). Outro estudo, que abordou entre os anos 2009 e 2012 no Kenya, mostrou que o RSV é o principal responsável por SRAG e por internações em crianças menores de 5 anos no país (EMUKULE *et al.*, 2014). Isso abre espaço para discussão sobre o motivo pelo qual essas crianças continuam internando e morrendo todos os anos, como observado na rotina dos hospitais. A morbidade e mortalidade devidas a esse vírus são mundialmente altas, principalmente em crianças entre 2 e 5 anos de idade, recomendando-se assim a profilaxia com o anticorpo monoclonal Palivizumabe®. Tais diretrizes para essa terapia são específicas e restritas a alguns casos específicos, como em crianças nascidas prematuramente ou com algumas comorbidades congênitas, havendo a necessidade que haja um maior acesso ao medicamento a estes indivíduos que preencham tais critérios de forma a evitar um maior número de mortes anualmente (RESCH, 2014).

Detectou-se uma perda de 40 casos de SRAG por parte da busca ativa do Serviço de Epidemiologia Hospitalar. Essa perda se deve, possivelmente, ao fato de que esses pacientes não preenchiam os critérios pré-determinados nas diretrizes do serviço. Podem-se destacar os baixos índices de febre e tosse, no grupo não notificado, fatores considerados obrigatórios para a notificação de SRAG. A elevada porcentagem (35% dos casos) de pacientes imunossuprimidos, como citado anteriormente, a mediana de

idade baixa e a presença de pacientes transplantados (transplante de célula tronco hematogênica), bem como outras condições excludentes também foram detectadas. Nesse ponto deve-se lembrar o propósito da vigilância epidemiológica, que é o monitoramento da emergência de novos patógenos altamente virulentos, patógenos esses que provavelmente não apresentariam esse perfil de pacientes, motivo pelo qual foram excluídos. Existe também o sistema de vigilância epidemiológica da gripe – SIVEP GRIPE (ANEXO III), focado principalmente na emergência de vírus respiratórios que possam causar pandemias severas, como a de 2009, serviço instalado por esse motivo, com a função de monitorar pacientes em estado grave de insuficiência respiratória e que necessitaram ser internados na UTI, para dessa forma tentar captar esse possível patógeno responsável pela infecção mais severa.

No entanto, a perda desses casos pode ser relevante quando levada em consideração a epidemiologia das infecções respiratórias de uma forma geral. Pois é de suma importância o conhecimento dos agentes etiológicos para o devido encaminhamento e tratamento desses pacientes infectados de forma adequada, bem como para o conhecimento da etiologia das infecções virais, visto que muitos desses vírus não pandêmicos também causam mortes todos os anos em crianças ao redor do mundo. Existe também a necessidade de identificação dos vírus respiratórios para que haja o devido controle de disseminação dentro do ambiente hospitalar.

8 CONCLUSÕES

- Foram detectados vírus respiratórios tanto no grupo notificado como no não notificado, em 54,6% e 52,8% das amostras coletadas, respectivamente.
- Ocorreu uma perda de 40 casos de SRAG pelo Serviço de Epidemiologia Hospitalar.
- Houve diferença no padrão de vírus encontrados entre os dois grupos de estudo, sendo o HRV o mais comum nos casos não notificados, e o VSR o mais frequente nos notificados.
- Dados demográficos apresentaram-se semelhantes entre os dois grupos. No entanto, houve um percentual maior de pacientes imunossuprimidos no grupo não notificado, associado a uma permanência por intervalo de tempo maior de hospitalização, apresentando uma maior taxa de fatalidade, se comparado ao outro grupo. Outros fatores como mediana de idade e de tempo de sintomas, bem como a presença de comorbidades como tabagismo e pneumopatias, também se mostraram diferentes significativamente. Pôde-se destacar; principalmente; uma menor porcentagem de febre, tosse, dispneia, dor de garganta e mialgia nos casos não notificados; com diferença estatística.

9 PERPECTIVAS

- Necessidade de total comunicação entre ambos os serviços, Laboratório de Virologia e Serviço de Epidemiologia, para que seja feita a identificação de todos os casos de SRAG atendidos dentro da instituição, possibilitando a notificação destes aos órgãos competentes, permitindo a adoção de medidas de controle sobre tais infecções.
- Orientação e conscientização de profissionais da saúde para que, sempre que possível, seja realizada coleta de material para pesquisa de agentes infecciosos, para posterior tratamento e encaminhamento adequados do paciente.

REFERÊNCIAS

- ABED, Y. et al. Development of a serological assay based on a synthetic peptide selected from the VP0 capsid protein for detection of human parechoviruses. **Journal of clinical microbiology**, v. 45, n. 6, p. 2037-2039, 2007.
- AGUILAR, J. C. et al. Detection and identification of human parainfluenza viruses 1, 2, 3, and 4 in clinical samples of pediatric patients by multiplex reverse transcription-PCR. **Journal of clinical microbiology**, v. 38, n. 3, p. 1191-1195, 2000.
- ALLANDER, T. et al. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 102, n. 36, p. 12891-12896, 2005.
- ANDO, K. et al. The effect of comorbidity on the prognosis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. **Internal medicine (Tokyo, Japan)**, v. 51, n. 14, p. 1835-1840, 2011.
- ARBIZA, J. et al. Genetic characterization of respiratory syncytial viruses isolated from consecutive acute respiratory infections in a HIV infected child. **Journal of clinical virology**, v. 35, n. 1, p. 41-45, 2006.
- ARNOLD, J. C. et al. Human bocavirus: prevalence and clinical spectrum at a children's hospital. **Clinical infectious diseases**, v. 43, n. 3, p. 283-288, 2006.
- BACH, N. et al. Acute respiratory tract infections due to a human metapneumovirus in children: descriptive study and comparison with respiratory syncytial virus infections. **Archives de pediatrie: organe officiel de la Societe francaise de pediatrie**, v. 11, n. 3, p. 212-215, 2004.
- BASKIN, C. R. et al. Early and sustained innate immune response defines pathology and death in nonhuman primates infected by highly pathogenic influenza virus. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 106, n. 9, p. 3455-3460, 2009.
- BOIVIN, Guy et al. Virological features and clinical manifestations associated with human metapneumovirus: a new paramyxovirus responsible for acute respiratory-tract infections in all age groups. **Journal of Infectious Diseases**, v. 186, n. 9, p. 1330-1334, 2002.
- CANE, Patricia A. Molecular epidemiology of respiratory syncytial virus. **Reviews in medical virology**, v. 11, n. 2, p. 103-116, 2001.
- Collins P.L. and Jr J.E.C. 2007. *Respiratory Syncytial Virus and Metapneumovirus*. Title: *Fields Virology, 5th Edition*. Editors: Knipe, David M.; Howley, Peter M.: p. 1601-1646.
- CHENG, V. C. C. et al. Clinical management and infection control of SARS: lessons learned. **Antiviral research**, v. 100, n. 2, p. 407-419, 2013.

COYLE, P. V. et al. A touchdown nucleic acid amplification protocol as an alternative to culture backup for immunofluorescence in the routine diagnosis of acute viral respiratory tract infections. **BMC microbiology**, v. 4, n. 1, p. 41, 2004.

CUEVAS, L. E. et al. Human metapneumovirus and respiratory syncytial virus, Brazil. **Emerging infectious diseases**, v. 9, n. 12, p. 1626, 2003.

DAUBIN, C. et al. Epidemiology and clinical outcome of virus-positive respiratory samples in ventilated patients: a prospective cohort study. **Crit Care**, v. 10, n. 5, p. R142, 2006.

DE JONG, M. D. et al. Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia. **Nature medicine**, v. 12, n. 10, p. 1203-1207, 2006.

EBIHARA, T. et al. Detection of human metapneumovirus antigens in nasopharyngeal secretions by an immunofluorescent-antibody test. **Journal of clinical microbiology**, v. 43, n. 3, p. 1138-1141, 2005.

ELANGO, N. et al. Resistance to human respiratory syncytial virus (RSV) infection induced by immunization of cotton rats with a recombinant vaccinia virus expressing the RSV G glycoprotein. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 83, n. 6, p. 1906-1910, 1986.

EMUKULE, G. O. et al. The Burden of Influenza and RSV among Inpatients and Outpatients in Rural Western Kenya, 2009–2012. **PloS one**, v. 9, n. 8, p. e105543, 2014.

FALSEY, A. R.; WALSH, E. E. Respiratory syncytial virus infection in adults. **Clinical microbiology reviews**, v. 13, n. 3, p. 371-384, 2000.

FAN-MINOGUE, H. et al. Extracting Computational and Semantic Features from Portable Chest X-rays for Diagnosis of Acute Respiratory Distress Syndrome. **AMIA Summits on Translational Science Proceedings**, v. 2013, p. 64, 2013.

FOUCHIER, R. A. M. et al. A previously undescribed coronavirus associated with respiratory disease in humans. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 101, n. 16, p. 6212-6216, 2004.

FOREL, J. et al. Ventilator-associated pneumonia and ICU mortality in severe ARDS patients ventilated according to a lung-protective strategy. **Crit Care**, v. 16, n. 2, p. R65, 2012.

FOX, J. P. et al. The virus watch program: a continuing surveillance of viral infections in metropolitan new york families observations of adenovirus infections: virus excretion patterns, antibody response, efficiency of surveillance, patterns of infection, and relation to illness. **American journal of epidemiology**, v. 89, n. 1, p. 25-50, 1969.

FRABASILE, S. et al. Genotyping of Uruguayan Human adenovirus isolates collected between 1994 and 1998. **Acta virologica**, v. 49, n. 2, p. 129-132, 2004.

FRY, A. M. et al. Human bocavirus: a novel parvovirus epidemiologically associated with pneumonia requiring hospitalization in Thailand. **Journal of Infectious Diseases**, v. 195, n. 7, p. 1038-1045, 2007.

GALIANO, M. et al. Evidence of human metapneumovirus in children in Argentina. **Journal of medical virology**, v. 72, n. 2, p. 299-303, 2004.

GELLER, C.; VARBANOV, M.; DUVAL, R. E. Human coronaviruses: insights into environmental resistance and its influence on the development of new antiseptic strategies. **Viruses**, v. 4, n. 11, p. 3044-3068, 2012.

GEORGE, T. et al. Etiology and Outcomes of ARDS in a Rural-Urban Fringe Hospital of South India. **Critical care research and practice**, v. 2014, 2014.

GODOY, P. Pandemia de gripe aviar: un nuevo desafío para la salud pública. **Gaceta Sanitaria**, v. 20, n. 1, p. 4-8, 2006.

GONG, M. N. et al. Body mass index is associated with the development of acute respiratory distress syndrome. **Thorax**, v. 65, n. 1, p. 44-50, 2010.

GRAY, G. C. et al. Human metapneumovirus, Peru. **Emerging infectious diseases**, v. 12, n. 2, p. 347, 2006.

HO, M. et al. Usefulness of Lung Ultrasound in the Diagnosis of Community-acquired Pneumonia in Children. **Pediatrics & Neonatology**, 2014.

HUANG, Y. et al. Multiplex assay for simultaneously typing and subtyping influenza viruses by use of an electronic microarray. **Journal of clinical microbiology**, v. 47, n. 2, p. 390-396, 2009.

IORIO, A. M. et al. An Observational Retrospective Study Provide Information on Hospitalization and Severe Outcomes of the 2009 A (H1N1) Infection in Italy. **Journal of clinical medicine research**, v. 5, n. 4, p. 286, 2013.

IRIBARREN, C. et al. Cigarette Smoking, Alcohol Consumption, and Risk of ARDS: A 15-Year Cohort Study in a Managed Care Setting. **CHEST Journal**, v. 117, n. 1, p. 163-168, 2000.

JACOBS, S. E. et al. Human rhinoviruses. **Clinical microbiology reviews**, v. 26, n. 1, p. 135-162, 2013.

JAWETZ, E. The story of shipyard eye. **British medical journal**, v. 1, n. 5126, p. 873, 1959.

JIAN, D. et al. Human infection with a novel avian-origin influenza A (H7N9) virus: serial chest radiographic and CT findings. **Chinese medical journal**, v. 127, n. 12, p. 2206-2211, 2014.

KAHN, J. S. Human metapneumovirus: a newly emerging respiratory pathogen. **Current opinion in infectious diseases**, v. 16, n. 3, p. 255-258, 2003.

KILBOURNE, E. D. Influenza pandemics of the 20th century. **Emerging infectious diseases**, v. 12, n. 1, p. 9, 2006.

KÖNIG, P. et al. A novel protein expression strategy using recombinant bovine respiratory syncytial virus (BRSV): modifications of the peptide sequence between the two furin cleavage sites of the BRSV fusion protein yield secreted proteins, but affect processing and function of the BRSV fusion protein. **Journal of general virology**, v. 85, n. 7, p. 1815-1824, 2004.

KURAI, D. et al. Virus-induced exacerbations in asthma and COPD. **Frontiers in microbiology**, v. 4, 2013.

LAHAM, F. R. et al. Differential production of inflammatory cytokines in primary infection with human metapneumovirus and with other common respiratory viruses of infancy. **Journal of Infectious Diseases**, v. 189, n. 11, p. 2047-2056, 2004.

LAMBERT, P. C. et al. Estimating the cost-effectiveness of an intervention in a clinical trial when partial cost information is available: a Bayesian approach. **Health economics**, v. 17, n. 1, p. 67-81, 2008.

LANARI, M. et al. Respiratory Syncytial Virus Infections in Infants Affected by Primary Immunodeficiency. **Journal of immunology research**, v. 2014, 2014.

LE, V. L. et al. Closely Related Influenza Viruses Induce Contrasting Respiratory Tract Immunopathology. **PloS one**, v. 8, n. 9, p. e76708, 2013.

LINSUWANON, P. et al. High prevalence of human rhinovirus C infection in Thai children with acute lower respiratory tract disease. **Journal of Infection**, v. 59, n. 2, p. 115-121, 2009.

LIU, D. et al. Origin and diversity of novel avian influenza A H7N9 viruses causing human infection: phylogenetic, structural, and coalescent analyses. **The Lancet**, v. 381, n. 9881, p. 1926-1932, 2013.

LONGTIN, Jean et al. Human bocavirus infections in hospitalized children and adults. **Emerging infectious diseases**, v. 14, n. 2, p. 217, 2008.

LUCHSINGER, V.; ESCOBAR, C.; AVENDANO, L. F. Detection of human metapneumovirus in children hospitalized for acute lower respiratory infection in Santiago, Chile. **Revista medica de Chile**, v. 133, n. 9, p. 1059-1064, 2005.

MAHALINGAM, S. et al. Perspective on the host response to human metapneumovirus infection: what can we learn from respiratory syncytial virus infections?. **Microbes and infection**, v. 8, n. 1, p. 285-293, 2006.

MAUTNER, V.; STEINTHORSDDOTTIR, V.; BAILEY, A. Enteric adenoviruses. In: **The Molecular Repertoire of Adenoviruses III**. Springer Berlin Heidelberg, 1995. p. 229-282.

MILNER, J. J. et al. ¹H NMR-Based Profiling Reveals Differential Immune-Metabolic Networks during Influenza Virus Infection in Obese Mice. **PloS one**, v. 9, n. 5, p. e97238, 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolo de Tratamento de Influenza: 2013**. Brasília, D.F., 2013.

MIRAZO, S. et al. Serologic evidence of human metapneumovirus circulation in Uruguay. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 100, n. 7, p. 715-718, 2005.

MOREIRA, L. P. et al. Frequency of human rhinovirus species in outpatient children with acute respiratory infections at primary care level in Brazil. **The Pediatric infectious disease journal**, v. 30, n. 7, p. 612-614, 2011.

MORENS, D. M. et al. The 1918 influenza pandemic: lessons for 2009 and the future. **Critical care medicine**, v. 38, n. 4 Suppl, p. e10, 2010.

MORENS, D. M.; TAUBENBERGER, J. K.; FAUCI, A. S. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. **Journal of Infectious Diseases**, v. 198, n. 7, p. 962-970, 2008.

MULLINS, J. A. et al. Human metapneumovirus infection among children hospitalized with acute respiratory illness. **Emerg Infect Dis**, v. 10, n. 4, p. 700-5, 2004.

Nascimento, C.A. *Detecção de Vírus Respiratório Sincicial Humano (HRSV) pela RT-PCR em tubo único, em amostras clínicas*. Dissertação (Mestrado)- Universidade de São Paulo- São Paulo: 2006).

NICOLINI, A. et al. Chest radiological findings of influenza A H1N1 pneumonia. **Revista portuguesa de pneumologia**, v. 18, n. 3, p. 120-127, 2012.

PELLETIER, Gilles et al. Respiratory Tract Reinfections by the New Human Metapneumovirus in an Immuno. **Emerging infectious diseases**, v. 8, n. 9, p. 977, 2002.

PIZZORNO, A. et al. Molecular detection and genetic variability of human metapneumovirus in Uruguay. **Journal of medical virology**, v. 82, n. 5, p. 861-865, 2010.

PRINCIPI, N.; BOSIS, S.; ESPOSITO, S. Human metapneumovirus in paediatric patients. **Clinical microbiology and infection**, v. 12, n. 4, p. 301-308, 2006.

QUAN, P. et al. Detection of respiratory viruses and subtype identification of influenza A viruses by Greene Chip Resp oligonucleotide microarray. **Journal of clinical microbiology**, v. 45, n. 8, p. 2359-2364, 2007.

RABONI, S. M. et al. Laboratory diagnosis, epidemiology, and clinical outcomes of pandemic influenza A and community respiratory viral infections in southern Brazil. **Journal of clinical microbiology**, v. 49, n. 4, p. 1287-1293, 2011.

REUSS, A. et al. Contact Investigation for Imported Case of Middle East Respiratory Syndrome, Germany. **Emerging infectious diseases**, v. 20, n. 4, p. 620, 2014.

RESCH, B. Respiratory Syncytial Virus Infection in High-risk Infants – an Update on Palivizumab Prophylaxis. **The Open Microbiology Journal**. v. 11, n. 8, p. 71-77, 2014.

RUSSELL, W. C. Adenoviruses: update on structure and function. **Journal of General Virology**, v. 90, n. 1, p. 1-20, 2009.

SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DO PARANÁ (SESA-PR). Informe CIEVS. Alerta Epidemiológico V –Vírus Influenza A (H7N9) – Atualizações. Curitiba, 10 de abril de 2013. Disponível em: <<http://www.sesa.pr.gov.br/modules/conteudo/conteudo.php?conteudo=2811>> .Acesso em: 11 abril 2013.

SEO, Y. B. et al. Etiology and Clinical Outcomes of Acute Respiratory Virus Infection in Hospitalized Adults. **Infection & chemotherapy**, v. 46, n. 2, p. 67-76, 2014.

SHAH, D. P. et al. Management of respiratory viral infections in hematopoietic cell transplant recipients. **American journal of blood research**, v. 2, n. 4, p. 203, 2012.

SHEK, L. P.; LEE, B.. Epidemiology and seasonality of respiratory tract virus infections in the tropics. **Paediatric respiratory reviews**, v. 4, n. 2, p. 105-111, 2003.

SHI, W. et al. Origin and molecular characterization of the human-infecting H6N1 influenza virus in Taiwan. **Protein & cell**, v. 4, n. 11, p. 846-853, 2013.

SHRESTHA, S. S. et al. Estimating the burden of 2009 pandemic influenza A (H1N1) in the United States (April 2009–April 2010). **Clinical Infectious Diseases**, v. 52, n. suppl 1, p. S75-S82, 2011.

STANWAY, G.; BROWN, F.; CHRISTIAN, P.; HOVI, T.; HYYPIA, T.; KING, A. M.; KNOWLES, N. J.; LEMON, S. M.; PALLANSCH, M.; PALMENBERG, A. C. & SKERN, T. 2005. Family Picornaviridae. In Virus Taxonomy. Eighth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Edited by C. M. FAUQUET, M. A. MAYO, J. MANIHOFF, U. DESSELBERGER & L. A. BALL. London: L.A. Elsevier/Academic Press.

SYRMIS, M. W. et al. A sensitive, specific, and cost-effective multiplex reverse transcriptase-PCR assay for the detection of seven common respiratory viruses in respiratory samples. **The Journal of molecular diagnostics**, v. 6, n. 2, p. 125-131, 2004.

TAKAKI, M. et al. High Incidence of Community-Acquired Pneumonia among Rapidly Aging Population in Japan: A Prospective Hospital-Based Surveillance. **Japanese journal of infectious diseases**, v. 67, n. 4, p. 269-275, 2014.

TREANOR, J. J. et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. **Jama**, v. 283, n. 8, p. 1016-1024, 2000.

VAN DEN HOOGEN, B. G. et al. Antigenic and genetic variability of human metapneumoviruses. **Emerging infectious diseases**, v. 10, n. 4, p. 658, 2004.

VAN DEN HOOGEN, B. G. et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. **Nature medicine**, v. 7, n. 6, p. 719-724, 2001.

VAN KERKHOVE, M. D. et al. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. **PLoS medicine**, v. 8, n. 7, p. e1001053, 2011.

VIAZOV, S. et al. High prevalence of human metapneumovirus infection in young children and genetic heterogeneity of the viral isolates. **Journal of clinical microbiology**, v. 41, n. 7, p. 3043-3045, 2003.

WANG, S. et al. Epidemiology of noninvasive mechanical ventilation in acute respiratory failure a retrospective population based study. **BioMed Central Emergency Medicine**, v. 13, n. 6, p. 1-7, 2013.

WEBER, M. W.; MULHOLLAND, E. K.; GREENWOOD, B. M. Respiratory syncytial virus infection in tropical and developing countries. **Tropical Medicine & International Health**, v. 3, n. 4, p. 268-280, 1998.

WEISSBRICH, B. et al. Frequent detection of bocavirus DNA in German children with respiratory tract infections. **BMC infectious diseases**, v. 6, n. 1, p. 109, 2006.

WER - Weekly Epidemiological Record, "Update on oseltamivir-resistant pandemic A (H1N1) influenza virus in 2009: January 2010).

WERTZ, G. W. et al. Expression of the fusion protein of human respiratory syncytial virus from recombinant vaccinia virus vectors and protection of vaccinated mice. **Journal of virology**, v. 61, n. 2, p. 293-301, 1987.

WHO, 2013. Health Topics. Respiratory tract diseases. Disponível em: http://www.who.int/topics/respiratory_tract_diseases/en/. Acesso em: 17/10/2013.

WOO, P. C. Y. et al. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. **Journal of virology**, v. 79, n. 2, p. 884-895, 2005.

XIAOMING, J. et al. Risk factors for acute respiratory distress syndrome in patients mechanically ventilated for greater than 48 hours. **Chest**, v. 133, n. 4, p. 853, 2008.

YOLKEN, R. H. et al. Gastroenteritis associated with enteric type adenovirus in hospitalized infants. **The Journal of pediatrics**, v. 101, n. 1, p. 21-26, 1982.

YU, H. et al. Clinical characteristics of 26 human cases of highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus infection in China. **PLoS One**, v. 3, n. 8, p. e2985, 2008.

ANEXOS

**ANEXO I – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA (CEP)**



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Síndrome respiratória aguda grave: epidemiologia molecular das infecções respiratórias virais e vigilância da emergência de variantes resistentes aos antivirais

Pesquisador: Sonia Mara Raboni

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 18714013.4.0000.0096

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 366.696

Data da Relatoria: 20/08/2013

Apresentação do Projeto:

Já apresentado na versão 1.

Objetivo da Pesquisa:

Já apresentado na versão 1.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Já apresentada na versão 1.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Já apresentados na versão 1.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Já apresentadas na versão 1.

Recomendações:

Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O ofício apresentado pela pesquisadora esclarece plenamente todas as dúvidas sobre o

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 366.696

armazenamento e descarte das amostras.

Projeto e documentações apresentados de forma adequada.

Projeto aprovado.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012, manifesta-se pela aprovação do projeto conforme proposto para início da Pesquisa. Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

CURITIBA, 21 de Agosto de 2013

Assinador por:
Renato Tambara Filho
(Coordenador)

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br

**ANEXO II – FICHA DE REGISTRO INDIVIDUAL DESTINADA PARA
UNIDADES COM INTERNAÇÃO – SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA
GRAVE (SRAG)**

FICHA DE REGISTRO INDIVIDUAL - DESTINADA PARA UNIDADES COM INTERNAÇÃO

SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE (SRAG) - INTERNADA OU ÓBITO POR SRAG CID - J11**VIGILÂNCIA DE INFLUENZA POR MEIO DE SRAG-INTERNADA OU ÓBITO POR SRAG:**indivíduo de qualquer idade, INTERNADO com SÍNDROME GRIPAL¹ e que apresente Dispneia OU Saturação de O₂ <95% OU Desconforto Respiratório. Deve ser registrado o óbito por SRAG independente de internação.**DADOS DA UNIDADE DE SAÚDE, DO INDIVÍDUO E DE SUA RESIDÊNCIA**

1. Data do preenchimento		2. UF	3. Município de registro do caso		Código (IBGE)
4. Unidade de Saúde de identificação do caso (hospital, PS, UPA, policlínica)				Código (CNES)	5. Data dos Primeiros Sintomas
6. Nome				7. Número do Cartão SUS	
8. Data de Nascimento	9. (ou) Idade	<input type="checkbox"/> 1 - Hora 2 - Dia 3 - Mês 4 - Ano	10. Sexo M - Masculino F - Feminino I - Ignorado	11. Gestante	<input type="checkbox"/> 1. 1º Trimestre 2. 2º Trimestre 3. 3º Trimestre 4. Idade Gestacional Ignorada 5. Não 6. Não se aplica 9. Ignorado
12. Raça/Cor	13. Escolaridade		14. Nome da Mãe		
1 - Branca 2 - Preta 3 - Amarela 4 - Parda 5 - Indígena 9 - Ignorado	0. Analfabeto 1. Fundamental (1-9 anos) 2. Médio (1-3 anos) 3. Superior 9. Ignorado 10. Não se aplica				
15. UF	16. Município de Residência		Código (IBGE)	17. Distrito	
18. Bairro		19. Logradouro (rua, avenida,...)		Código	
20. Número		21. Complemento (edifício, apartamento, casa, ...)			
22. Ponto de Referência				23. CEP	
24. (DDD) Telefone		25. Zona	26. País (se residente fora do Brasil)		
		1 - Urbana 2 - Rural 3 - Periurbana 9 - Ignorado			

ANTECEDENTES E HISTÓRICO DA INTERNAÇÃO OU DO ÓBITO

27. Recebeu Vacina contra Gripe nos últimos 12 meses?		28. Se sim, data da última dose	
1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado			
29. Principais sinais e sintomas 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado			
<input type="checkbox"/> Febre	<input type="checkbox"/> Tosse	<input type="checkbox"/> Dor de Garganta	<input type="checkbox"/> Dispneia
<input type="checkbox"/> Desconforto respiratório	<input type="checkbox"/> Mialgia	<input type="checkbox"/> Saturação de O ₂ < 95%	<input type="checkbox"/> Outros sinais e sintomas importantes: _____
30. Fatores de Risco 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado			
<input type="checkbox"/> Pneumopatias Crônicas	<input type="checkbox"/> Doença Cardiovascular Crônica	<input type="checkbox"/> Imunodeficiência/Imunodepressão	<input type="checkbox"/> Doença Hepática Crônica
<input type="checkbox"/> Doença Neurológica Crônica	<input type="checkbox"/> Doença Renal Crônica	<input type="checkbox"/> Síndrome de Down	<input type="checkbox"/> Diabetes Mellitus
<input type="checkbox"/> Puerpério (até 42 dias do parto) <input type="checkbox"/> Obesidade. Se sim, especifique: IMC = _____			
<input type="checkbox"/> Outros fatores de risco relacionados com a SRAG: _____			
31. Uso de antiviral?		32. Data de início do tratamento	
1 - Não usou 2 - Oseltamivir 3 - Zanamivir 4 - Outro, especifique: _____		9. Ignorado	
33. Ocorreu internação?	34. Data da internação	35. UF	36. Município da unidade de internação
1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado			Código (IBGE)
37. Nome da unidade de saúde da internação (Hospital, Pronto-Socorro, UPA, Policlínica)			Código (CNES)
38. Raio X de Tórax (registrar preferencialmente o mais sugestivo para o diagnóstico de SRAG)			
1. Normal 2. Infiltrado intersticial 3. Consolidação 4. Misto 5. Outro: _____ 6. Não realizado 9. Ignorado			
39. Data do Raio X			
40. Fez uso de suporte ventilatório?			
1. Não usou 2. Sim, invasivo 3. Sim, não invasivo 9. Ignorado			
41. Foi Internado em Unidade de Terapia Intensiva?		42. Data de entrada na UTI	43. Data de saída na UTI
1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado			

DADOS LABORATORIAIS

44. Coletou que tipo de amostra?

- ☐ 1. Não coletou 2. Secreção de oro e nasofaringe 3. Tecido post-mortem
4. Lavado Bronco-alveolar 5. Outro, especifique: _____
9- Ignorado

45. Data da Coleta

46. Metodologia realizada: 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado

☐ IFI

Data do Resultado - IFI

☐ RT-PCR

☐ Tipo de RT-PCR:
1. Convencional 2. Em tempo real

Data do Resultado - RT-PCR

☐ Outro método, especifique (ex. cultura):

Data do Resultado do outro método

47. Diagnóstico Etiológico:

1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Inconclusivo 4 - Não realizado

☐ Influenza A — Se positivo para influenza A, qual subtipo: 1- Influenza A(H1N1)pdm09 2- Influenza A/H1 sazonal 3- Influenza A/H3 sazonal

☐ Influenza B 4- Influenza A não subtipado 5- Influenza A/H3N2v
6- Outro subtipo de Influenza A, especifique: _____

Outros agentes etiológicos respiratórios:

☐ Vírus Sincicial Respiratório (VSR) ☐ Parainfluenza 1 ☐ Parainfluenza 2 ☐ Parainfluenza 3 ☐ Adenovírus

☐ Outro vírus ou agente etiológico, especifique: _____

CONCLUSÃO

48. Classificação final da SRAG - Internada ou Óbito por SRAG

1. SRAG por Influenza 2. SRAG por outros vírus respiratórios

3. SRAG por outros agentes etiológicos, especifique: _____ ☐

4. SRAG não especificada

49. Critério de Confirmação

1. Laboratorial ☐
2. Clínico-Epidemiológico ☐
3. Clínico

50. Evolução clínica

1. Recebeu alta por cura ☐
2. Evoluiu para óbito
9. Ignorado

51. Data da alta ou óbito

52. Data do Encerramento

ORIENTAÇÕES SOBRE A VIGILÂNCIA SÍNDROMICA DE INFLUENZA

1. CONCEITO DE SÍNDROME GRIPAL (PROTOCOLO DE TRATAMENTO):

- > 6 meses de idade: febre de início súbito, mesmo que referida, acompanhado de tosse ou dor de garganta e pelo menos um dos sintomas: cefaleia, mialgia ou artralgia.
- < 6 meses de idade: febre de início súbito mesmo que referida e sintomas respiratórios.
Obs.: maiores informações acesse o Protocolo de Tratamento em www.saude.gov.br/svs.

- Não aguardar resultado laboratorial para registrar a ficha no Sinan Influenza On-Line.
- Lembrar de atualizar a evolução no encerramento da investigação.
- No caso de co-infecção, priorizar o resultado de Influenza para a Classificação Final.
- A ficha deve ser disponibilizada somente em Unidades Hospitalares ou unidades de saúde com estrutura para internação.

ANOTAÇÕES

DADOS DO RESPONSÁVEL PELO PREENCHIMENTO (PARA CONTROLE LOCAL)

UF	Município	Nome da Unidade	Código da Unidade de Saúde
Nome	Função	Assinatura	

**ANEXO III – FICHA DE REGISTRO INDIVIDUAL - CASOS DE SÍNDROME
GRIPAL QUE REALIZARAM COLETA DE AMOSTRA
(SIVEP GRIPE)**



FICHA DE REGISTRO INDIVIDUAL - CASOS DE SÍNDROME GRIPAL QUE REALIZARAM COLETA DE AMOSTRA

CASO DE SÍNDROME GRIPAL (SG):

Indivíduos com febre, mesmo que referida, acompanhada de tosse ou dor de garganta na ausência de outros diagnósticos.

1 Data do preenchimento: ____/____/____

2 UF: ____	3 Município: _____	Código (IBGE): ____
4 Unidade Sentinela: _____	Código (CNES): ____	

Dados do Paciente	5 Nome: _____	6 Sexo: 1-Masculino 2-Feminino 9-Ignorado ____	
	7 Data de nascimento: ____/____/____	8 (ou) Idade: ____ 1-Dia 2-Mês 3-Ano ____	9 Gestante: ____
	10 Raça/Cor: 1-Branca 2-Negra 3-Amarela 4-Parda 5-Indígena 9-Ignorado ____	1-1º Trimestre 2-2º Trimestre 3-3º Trimestre 4-Idade Gestacional Ignorada 5-Não 6-Não se aplica 9-Ignorado	
	11 Se indígena, qual etnia? _____		
	12 Escolaridade: ____ 0-Sem escolaridade/Analfabeto 1-Fundamental 1º ciclo (1ª a 5ª série) 2-Fundamental 2º ciclo (6ª a 9ª série) 3-Médio (1º ao 3º ano) 4-Superior 5-Não se aplica 9-Ignorado		
13 Nome da mãe: _____			

Dados de Residência	14 CEP: ____-____		
	15 UF: ____	16 Município: _____	Código (IBGE): ____
	17 Bairro: _____	18 Logradouro (Rua, Avenida, etc.): _____	19 Nº ____
	20 Complemento (apto, casa, etc.) _____	21 (DDD) Telefone: ____-____	
	22 Zona: ____ 1-Urbana 2-Rural 3-Periurbana 9-Ignorado	23 País: (se residente fora do Brasil) _____	

Dados Clínicos e Epidemiológicos	24 Data dos 1ºs Sintomas: ____/____/____	25 Sinais e Sintomas: 1-Sim 2-Não 9-Ignorado ____ Febre ____ Tosse ____ Dor de Garganta ____ Outros _____	
	26 Fatores de risco: 1-Sim 2-Não 9-Ignorado ____ Puérpera (até 42 dias do parto) ____ Doença Cardiovascular Crônica ____ Pneumopatia Crônica ____ Síndrome de Down ____ Doença Hepática Crônica ____ Obesidade, IMC ____ ____ Diabetes mellitus ____ Doença Neurológica Crônica ____ Outros ____ ____ Imunodeficiência/Imunodepressão ____ Doença Renal Crônica _____		
	27 Recebeu vacina contra Gripe? (últimos 12 meses) 1-Sim 2-Não 9-Ignorado ____	28 Nº de doses 1-1 dose 2-2 doses ____	29 Data da última dose ____/____/____

Atendimento	30	Uso de antiviral: <input type="checkbox"/> 1-Não 2-Oseltamivir 3-Zanamivir 4-Outro, especifique: _____ 9-Ignorado	<input type="checkbox"/>	31	Data do início do tratamento	____ ____ ____
	32	Data da coleta	____ ____ ____	33	Tipo de amostra	<input type="checkbox"/>
					1-Secreção de Nasofaringe 2-Lavado Broco-alveolar 3-Tecido <i>post-mortem</i> 4-Outra, qual? _____ 9-Ignorado	
Dados Laboratoriais				34	Nº Requisição do GAL:	
		IFI				
	35	Resultado	<input type="checkbox"/>	36	Data do resultado	____ ____ ____
		1-Positivo 2-Negativo 3-Inconclusivo 4-Não realizado 9-Ignorado				
	37	Diagnóstico Etiológico				
		Influenza: <input type="checkbox"/> 1- Influenza A 2- Influenza B 3- Influenza C Outros vírus respiratórios: (marcar X) <input type="checkbox"/> VRS <input type="checkbox"/> Parainfluenza 1 <input type="checkbox"/> Parainfluenza 2 <input type="checkbox"/> Parainfluenza 3 <input type="checkbox"/> Adenovírus <input type="checkbox"/> Metapneumovirus <input type="checkbox"/> Bocavirus <input type="checkbox"/> Rinovirus <input type="checkbox"/> Outro vírus respiratório, especifique: _____				
	38	Laboratório:		Código (CNES):	____ ____ ____ ____ ____ ____	
		RT-PCR				
	39	Resultado	<input type="checkbox"/>	40	Data do resultado	____ ____ ____
		1-Positivo 2-Negativo 3-Inconclusivo 4-Não realizado 9-Ignorado				
	41	Diagnóstico Etiológico				
		Influenza: <input type="checkbox"/> 1- Influenza A 2- Influenza B 3- Influenza C Se Influenza A, subtipo: <input type="checkbox"/> 1-Influenza A(H1N1)pdm09 2-Influenza A/H1 Sazonal 3-Influenza A/H3N2v 4-Influenza A/H3 Sazonal 5-Influenza A não subtipado 6-Outro, especifique: _____ Se Influenza B, linhagem: <input type="checkbox"/> 1-Victoria 2-Yamagata 3-Outra, especifique: _____ Outros vírus respiratórios: (marcar X) <input type="checkbox"/> VRS <input type="checkbox"/> Parainfluenza 1 <input type="checkbox"/> Parainfluenza 2 <input type="checkbox"/> Parainfluenza 3 <input type="checkbox"/> Adenovírus <input type="checkbox"/> Metapneumovirus <input type="checkbox"/> Bocavirus <input type="checkbox"/> Rinovirus <input type="checkbox"/> Outro vírus respiratório, especifique: _____				
	42	Laboratório:		Código (CNES):	____ ____ ____ ____ ____ ____	
Conclusão	43	Classificação final do caso	<input type="checkbox"/>	44	Data do Encerramento	____ ____ ____
		1-SG por influenza 2-SG por outro vírus respiratório 3-SG por outro agente etiológico, especifique: _____ 4-SG não especificado				
	45	Observações:				
	46	Profissional de Saúde Responsável:		47	Registro Conselho/Matrícula:	____ ____ ____ ____ ____ ____